

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Juli 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/051805 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 209/08,
A61K 31/404, A61P 5/14, C07D 403/12, 417/12, 405/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14752

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Dezember 2001 (14.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 65 433.9 27. Dezember 2000 (27.12.2000) DE
101 30 830.2 27. Juni 2001 (27.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Helmut
[DE/US]; 33 Norwood Avenue, Milford, CT 06460 (US).
WOLTERING, Michael [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21,
42105 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE];
Pahlkestrasse 63, 42115 Wuppertal (DE). BISCHOFF,
Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE).
KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am Acker 23, 42113
Wuppertal (DE). VÖHRINGER, Verena [DE/DE]; Am
Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE). FAESTE, Chris-
tiane [DE/DE]; Zwirmerweg 15, 42781 Haan (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);
curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopf-
bogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/051805 A1

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES AS LIGANDS OF THYROID RECEPTORS

(54) Bezeichnung: INDOL-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel indole derivatives, to a method for the production of said derivatives and to the use thereof in medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Indol-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Indolderivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen, die sich in ihrer chemischen Struktur eindeutig von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden.

10

WO 00/51971 offenbart Oxamsäure-Derivate mit Indol-Partialstruktur als Thyroid-Rezeptorliganden zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

15

Weitere Indole, die in 5-Position über ein Brückenglied mit einem substituierten Phenylring verbunden sind, sind bekannt (WO 94/14770; EP-A-674 619 A1 oder WO 94/26737). Für diese 5-substituierten Indole sind keine Thyroid-Hormon-artigen Eigenschaften beschrieben.

20

WO 99/50268 offenbart substituierte Indolalkancarbonsäuren, die sich für die Behandlung chronischer durch Diabetes mellitus verursachter Komplikationen eignen.

25

WO 95/20588 offenbart Indolderivate mit Wirkung als 5-HT₁-Agonisten.

30

WO 98/11895 offenbart die Verwendung von 5-HT₁-Agonisten zur Behandlung von Migräne; als geeignete Wirkstoffe werden auch Indolderivate angegeben. In WO 98/06402 wird für dieselben Strukturen die Verwendung zur Behandlung von Erkältung oder Rhinitis beschrieben.

EP-A-639 573 offenbart benzokondensierte 5-Ringheterocyclen sowie ihre Verwendung in Medikamenten und Diagnostika. Die offenbarten Verbindungen sind Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na^+/H^+ -Exchanger).

- 5 US-A-5 468 899 betrifft bicyclische Arylverbindungen mit selektiven Eigenschaften als LTB_4 -Antagonisten.

EP-A-377 450 offenbart substituierte Indol-, Benzofuran- und Benzothiophen-Derivate mit Wirkung als 5-Lipoxygenase-Inhibitoren.

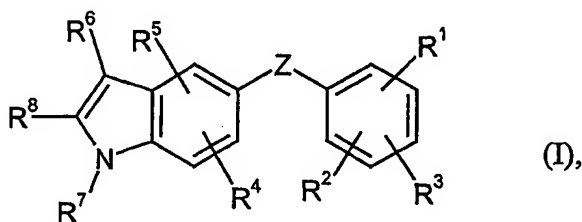
10

JP-A-07145 147 offenbart von der Benzoesäure abgeleitete Testosteron-5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, die zur Behandlung von Prostatakrebs und bestimmten Haar-
ausfallerkrankungen eingesetzt werden können.

- 15 In der GB-A-2 253 848 werden im Phenylteil di-ortho-substituierte Phenyl-Indol-Ether mit herbizider Wirkung beschrieben, die als Pflanzenschutzmittel eingesetzt werden können. Thyromimetische Wirkungen sind für diese ortho-substituierten Indole bisher nicht bekannt geworden.

- 20 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



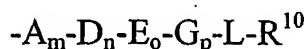
25

in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei
 5 mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R³ für eine Gruppe der Formel
 10



steht, worin

15 A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeuten,

20 D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Mono-(C₁-C₄)-Acylamino oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein kann,

25

E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe stehen,

G für NR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach,
 30 fach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-

Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen,
mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}$ und R^{28}
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,
 Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen,
 5 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(C_1-$
 $C_4)$ -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-
 carbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder
 10 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
 Phenyl substituiert sind,

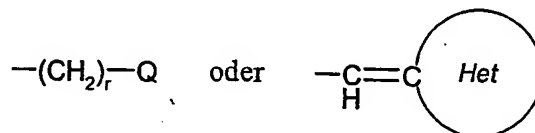
oder die Gruppe



15 R^{29} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

oder

20 R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

25 Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschie-
 denen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der

seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

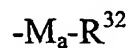
5 r für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

und

der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten
10 Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Hetero-
atomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

15 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel NR³⁰R³¹ stehen, wobei R³⁰ und R³¹ die für R¹⁵ angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

20 R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

25 M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylen-
gruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

30 und

R^{32} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

5 R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

und

10 R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

15 vorzugsweise die Verbindungen, die im Phenyl-Teil tri-, insbesondere tetra-substituiert, und bevorzugt in 1-, 2-, 4- und 6-Position substituiert sind und einen Substituenten in 3-Position im Indolring besitzen,

20 eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Als Heterocyclen in der Definition von R^6 , R^8 bzw. R^{10} seien vorzugsweise genannt:

25 Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl,
30 Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxa-

zoly, Imidazoly, Triazoly, Tetrazoly, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl.

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl,
5 Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt:
10 Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

20 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise
30 seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyrox, i-Butyrox, Pivaloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumar-

säure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin,
- 10 Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylnpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

- Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen
- 20 der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

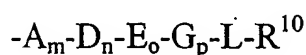
- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

5 und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

10 und

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

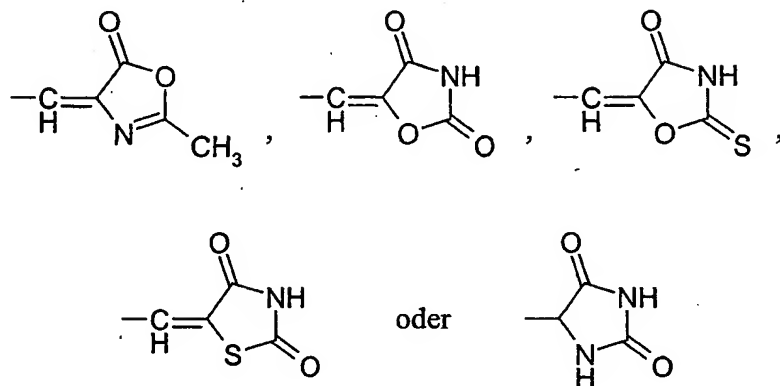
R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder

gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
Phenyl substituiert sind,

oder

5

R^3 für eine Gruppe der Formel



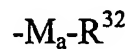
steht,

10

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen oder
(C_1 - C_4)-Alkyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

15



steht, worin

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methy-
lengruppe steht,

20

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

5 R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

15 R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls
20 durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff steht,

25 und

R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

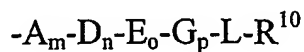
Z für O oder CH₂ steht,

10

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

15

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20

A für O, S oder NH steht,

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

25

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

30

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

5 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

10 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

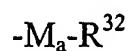
15 R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$,
20 Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

25 R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl,
30 (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder

gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes
Phenyl substituiert sind,

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor
oder Methyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



10 steht, worin

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

15

und

20 R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl,
Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste
gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substi-
tuenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy,
Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, $(C_1-$
 $C_4)$ -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$,
 $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$
25 substituiert sind, wobei

30 R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,
 (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden,
durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -

Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5

R⁷ für Wasserstoff steht,

10

R⁸ für Wasserstoff, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

20

R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

30

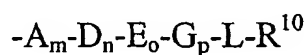
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

Z für O steht,

5 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10 R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O, S oder NH steht,

D für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

20

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO_2 -Gruppe steht,

25 G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

30 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe $(m+n+o+p)$ ungleich der Zahl 0 ist,

und

5 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

10 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷ oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyl-
15 oxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

20 R⁶ für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,
25

R⁷ für Wasserstoff steht,

30 R⁸ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substi-

tuenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

10 Z für CH_2 oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Chlor, Brom, CF_3 , Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

15 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder insbesondere für Wasserstoff stehen,

und

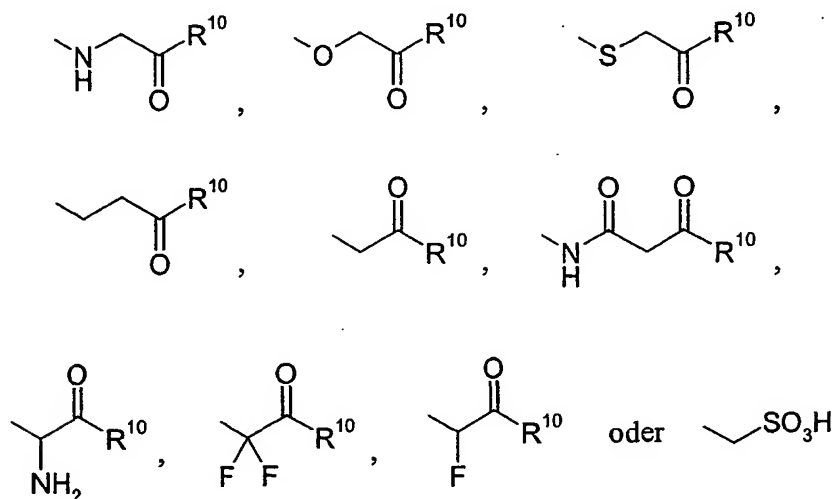
20 R^7 für Wasserstoff steht.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend
25 für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.
30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für Sauerstoff steht.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für eine Gruppe der Formel



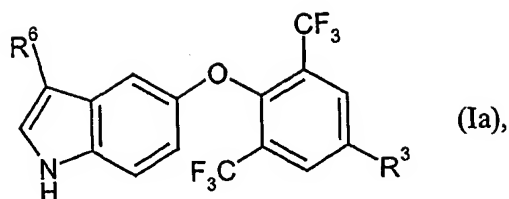
10 steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin R¹⁰ für Hydroxy steht oder der Rest -C(O)-R¹⁰ die angegebenen Bedeutungen von R¹⁰ für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure -C(O)-OH oder deren Salze abgebaut werden kann.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴, R⁵ und R⁷ für Wasserstoff stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ und R² beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (Ia)



in welcher

R^3 für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{CHF}-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ oder
 5 $-\text{CF}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

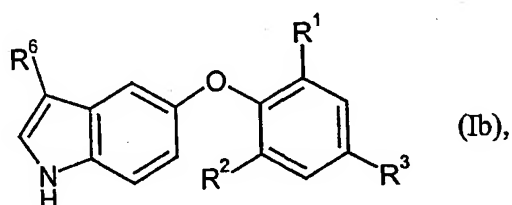
und

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl

10

steht.

Ganz besonders bevorzugt sind gleichfalls Verbindungen der Formel (Ib)



15

in welcher

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl,
 Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

20

R^3 für eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ steht, worin

R^{10} für Hydroxy steht oder der Rest $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ die oben angegebenen Bedeu-
 tungen von R^{10} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur
 25 Carbonsäure $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ oder deren Salze abgebaut werden kann;

und

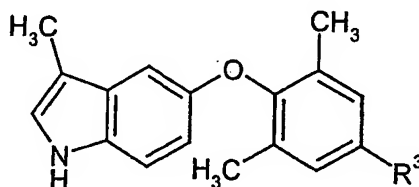
R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_8)-Alkyl

5

steht.

Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

10 Verbindungen der Formel 1, in der R^3 die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat
(* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):



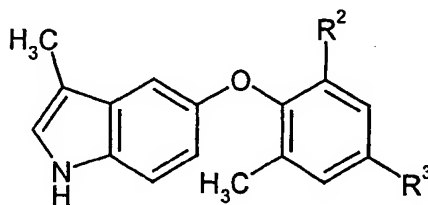
1

15 **Tabelle 1**

| R^3 | R^3 | R^3 | R^3 |
|-------|-------|-------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| R ³ | R ³ | R ³ | R ³ |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen R^3 jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und R^2 an Stelle von Methyl aus der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 35 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für R^2 hat:

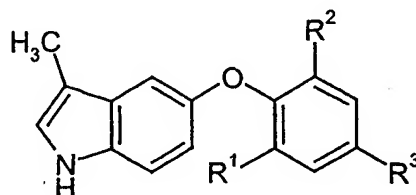


2

Tabelle 2

| R^2 | R^2 | R^2 | R^2 |
|----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| H | F | Cl | Br |
| I | *-CH ₃ | *-CH ₂ -CH ₃ | *-Cyclopropyl |
| *-CH=CH ₂ | *-CH(CH ₃) ₂ | *-CF ₃ | *-CF ₂ H |
| *-CFH ₂ | CN | | |

Einzelverbindungen der Formel 3, in denen R^2 und R^3 jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und R^1 an Stelle von Methyl aus der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 490 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für R^1 hat:

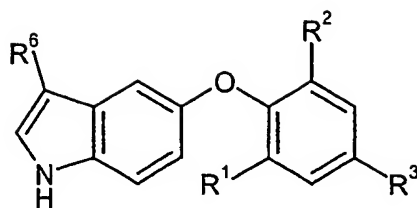


3

Tabelle 3

| R^1 | R^1 | R^1 | R^1 |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| H | F | Cl | Br |
| I | *-CH ₃ | *-CH ₂ CH ₃ | *-Cyclopropyl |
| *-CH=CH ₂ | *-CH(CH ₃) ₂ | *-CF ₃ | *-CF ₂ H |
| *-CFH ₂ | CN | | |

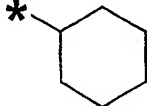

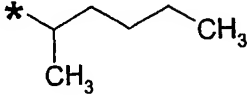
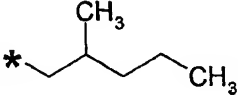
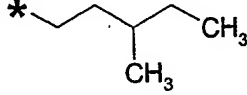
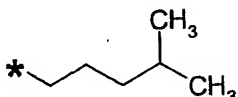
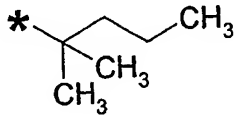
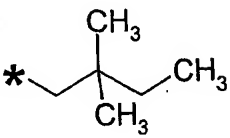

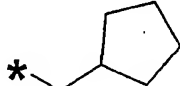
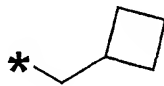
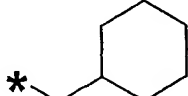
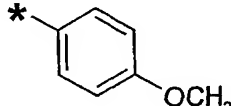
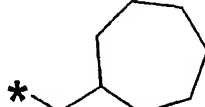
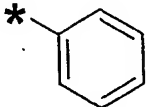
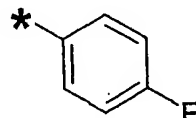
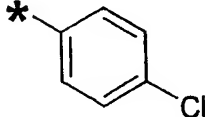
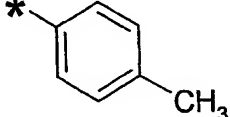
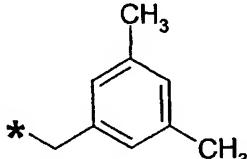
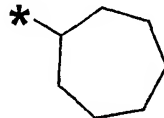
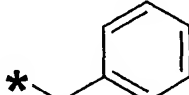
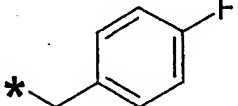
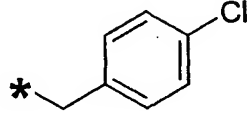
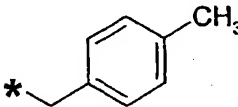
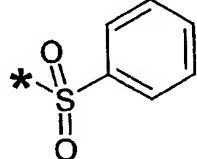
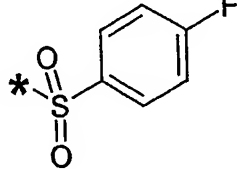
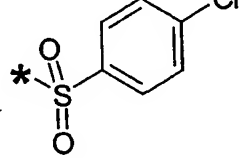
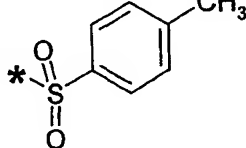
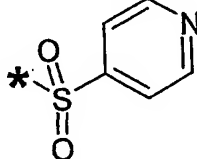
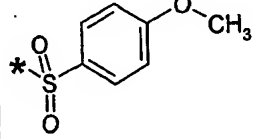
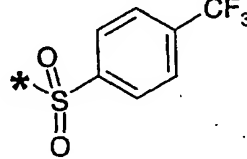
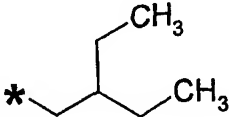
Einzelverbindungen der Formel 4, in denen R^1 , R^2 und R^3 jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und R^6 an Stelle von Methyl aus der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 6860 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für R^6 hat:



4

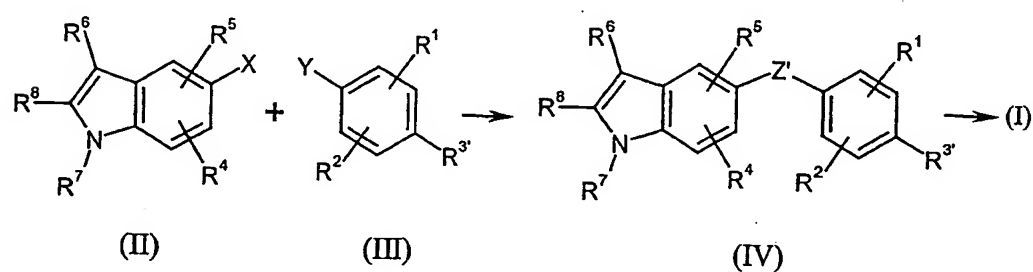
Tabelle 4

| R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ |
|---|--|---|--|
| H | F | Cl | Br |
| I | *-CH ₃ | *-CH ₂ -CH ₃ | *-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ |
| *-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃ | *-CH(CH ₃) ₂ | *-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | *-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ |
| *-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃ | *-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ | *-C(CH ₃) ₃ | *-CF ₃ |
| *-CF ₂ H | *-CFH ₂ | *-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | *-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃ |
| *-CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ | *-CH ₂ -C(CH ₃) ₃ | *-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₃ | *-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ |
| *-CH(CH ₃)-CH(CH ₃) ₂ | *-Cyclopropyl | *-Cyclobutyl | *-Cyclopentyl |

| R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

| R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ | R ⁶ |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



wobei die Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

R^{3'} die für R³ angegebene Bedeutung hat oder für NO₂, NH₂, NH-PG, OH, O-PG, SH, S-PG, oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B. X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für >CH-OH oder >C=O steht,

5 gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

10 Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen X bzw. Y seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH_2Br , Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn- oder Borderivate.

15 Die erfindungsgemäß einsetzbaren Indole der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ozaki et al., Heterocycles 51, 727-731 (1999); Harvey et al., J. Chem. Soc., 473 (1959); Quadbeck et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiolog. Chem. 297, 229 (1954); Chen et al., J. Org. Chem. 59, 3738 (1994); Synthesis, 480 (1988); J. prakt. Chem. 340, 608 (1998)].

20 Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formel (III) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963)].

25 Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (II) mit (III) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

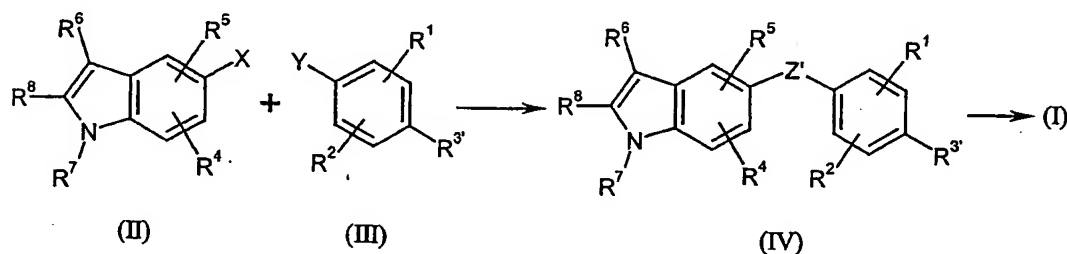
30 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis 200°C , vorzugsweise zwischen -78°C und 150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt

werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

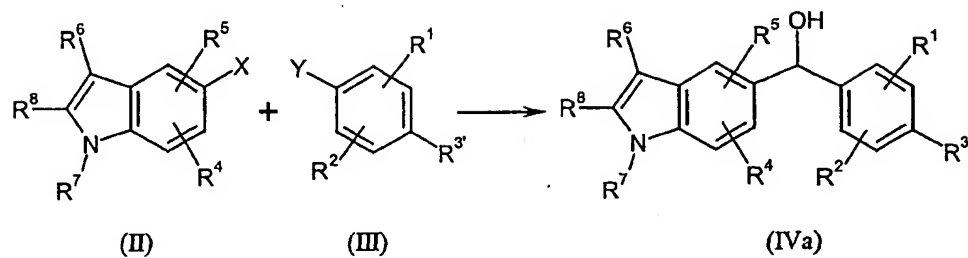
- 5 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (II) und (III) auch Zwischenprodukte der Formel (IV) entstehen, in denen z.B. der Substituent $R^{3'}$ für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht oder Z' für eine CHOH- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I)
- 10 weiter umgesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

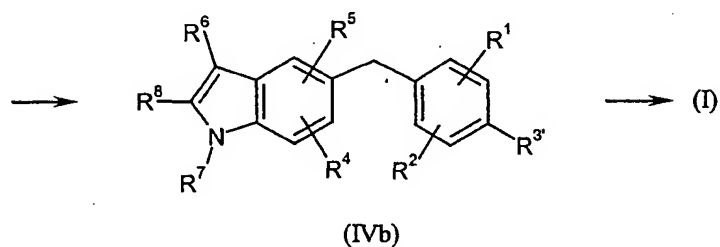
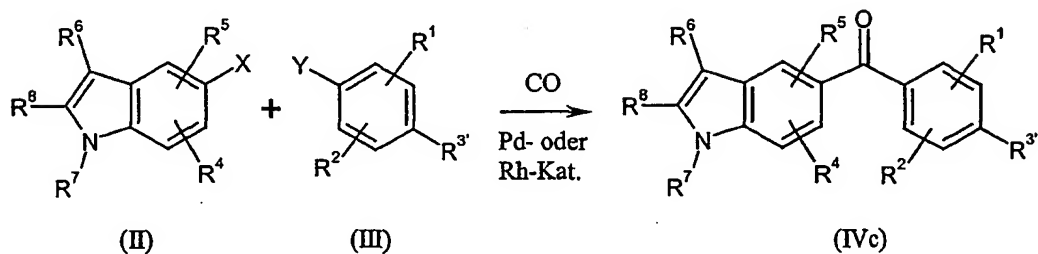
15 Verfahrensvariante (A)



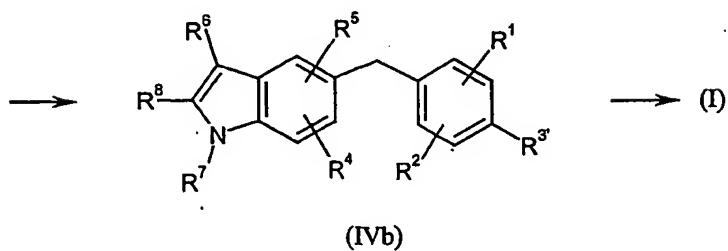
$X = F, Cl, Br, I, B(OH)_2$; $Y = OH, SH, NH_2$
 bzw. $X = OH, SH, NH_2$; $Y = F, Cl, Br, I, B(OH)_2$

Verfahrensvariante (B)

$X = \text{CHO}$; $Y = \text{Li, MgCl, MgBr}$
 bzw. $X = \text{Li, MgCl, MgBr}$; $Y = \text{CHO}$

5 Verfahrensvariante (C)

X bzw. $Y = \text{Halogen}$



Je nach Bedeutung der Substituenten R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

- 5 Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs-, Zwischen- und/oder Endprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten
10 Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente zur Behandlung von Menschen und Säugetieren, wie insbesodnere
15 Hunde und Katzen, einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch
20 Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

- Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.
25

- Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzzuständen und Migräne, zur neuronalen Reparatur (Remyelinisierung) sowie zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.
30

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

5 Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen
10 Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch
15 den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt
20 vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal
25 Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und
30 Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten

getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet. Repräsentative Ergebnisse für die 5 erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 5 wiedergegeben:

Tabelle 5

| Beispiel-Nr. | EC ₅₀ [nM] |
|--------------|-----------------------|
| 5 | 22 |
| 6 | 8 |
| 11 | 0,5 |
| 15 | 4 |
| 16 | 21 |

10

Auch in den im Folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

15

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die 20 Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation

der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

- 5 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins
- 10 erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

- 15 Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.
- 20

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 25 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

- Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet.
- 30 Zur Überprüfung auf potentielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz Einfluss werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-

Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichtsänderung herangezogen werden.

- 5 In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen über-
raschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-ge-
10 fütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997);
Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbin-
dungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsub-
15 stanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovasculärer Nebenwirkungen unter
Substanzeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des
"HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel")
20 in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al.,
Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-
550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

HCN2-Assay:

25

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-
gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR
(TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wird nach
Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNAasy-Säulen (Fa. Qiagen)
30 isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben
(SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-

Bestimmung erfolgt auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCACTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cyle" (Ct-Wert) wird die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wird anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Insbesondere Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) weisen überraschend vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften nach oraler Applikation auf, beispielsweise hinsichtlich der Bioverfügbarkeit, der Wirkstoff-Konzentration im Blut, der Halbwertszeit und/oder der Ausscheidungsrate.

Die Wirkstoffe können hierbei allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

10

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

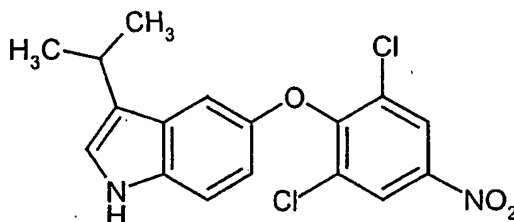
Verwendete Abkürzungen:

| | |
|----------------|---|
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCI | direkte chemische Ionisation (bei MS) |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (bei MS) |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| konz. | konzentriert |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMP | N-Methylpyrrolidinon |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| R _f | Retentionsindex (bei DC) |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |
| THF | Tetrahydrofuran |
| wässr. | wässrig |
| Zers. | Zersetzung |

Ausgangsverbindungen:**Beispiel I**

5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol

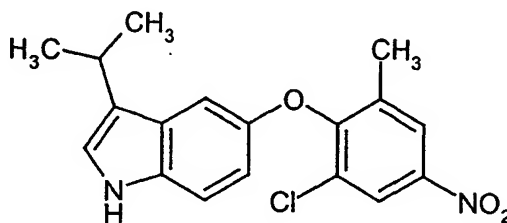
5



5 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und mit 3,2 g Kalium-*tert.*-butylat versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 20 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Phenolat wird in 10 ml DMF gelöst und zu 6,46 g 1,2,6-Trichlor-4-nitrobenzol in 10 ml DMF bei 0°C zuge-
10 tropft. Man rührt 30 Minuten bei 0°C und lässt die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur aufwärmen. Man gießt die Reaktionsmischung auf Wasser, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im
15 Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 663 mg 5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 6.79, dd, 1H; 6.99, m, 2H; 7.31, s, 1H; 7.89, s, breit, 1H; 8.32, s, 2H.

20

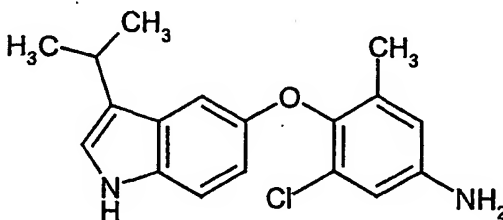
Beispiel II**5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol**

5

4,4 g 5-Hydroxy-3-isopropylindol werden in 10 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 2,82 g Kalium*tert*-butylat versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und rotiert ein. Das Phenolat wird in DMF gelöst, bei 0°C mit 5,17 g 1,2-Dichlor-4-nitro-5-methylbenzol versetzt und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Man rührt
 10 15 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei 50°C. Man lässt die Reaktionsmischung abkühlen, gießt auf Wasser, extrahiert 2 mal mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit Wasser. Die wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden einrotiert und der Rückstand chromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt.
 15 Man erhält 6,65 g 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 2.31, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 6.75, dd, 1H; 6.92, m, 1H; 6.99, m, 1H; 7.29, s, 1H; 7.87, s, breit, 1H.

20

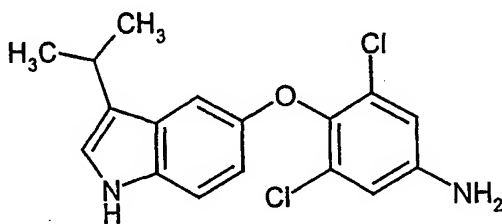
Beispiel III**3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin**

500 mg 5-(2-Chlor-6-methyl-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel II) werden in 10 ml Ethanol suspendiert und mit 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) und bei Atmosphärendruck 2 Stunden hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat). Man erhält 271 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 2.11, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.61, s, breit, 2H; 6.50, dd, 1H; 6.66, dd, 1H; 6.78, dd, 1H; 6.94, d, 2H; 7.20, s, 1H; 7.25, m, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

Beispiel IV

3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin

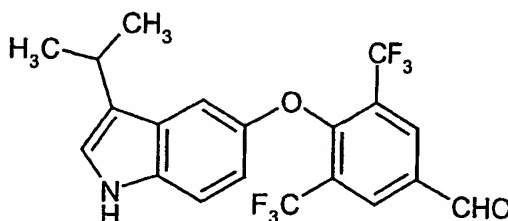


15

500 mg 5-(2,6-Dichlor-4-nitrophenoxy)-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel I) werden mit 6,18 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 5 ml NMP 17 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird mit Diethylether gefällt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) des Feststoffs erhält man 174 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin.

25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21, d, 6H; 2.95, sept., 1H; 5.56, s, 2H; 6.63, dd, 1H; 6.71, s, 2H; 6.75, m, 1H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

Beispiel V**4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd**

5

12,8 g (70,27 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 275,8 ml DMSO gelöst, 10,68 g (77,3 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen, 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und danach 19,43 g (70,27 mmol) 3,5-Bis(trifluormethyl)-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach 3 Stunden Rühren bei 50°C wird der Ansatz auf ein Gemisch von 400 ml Ethylacetat und 250 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abtrennen des Trockenmittels und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel 60 (Merck 0,040 – 0,063 mm) mit Toluol chromatographiert.

15

Ausbeute: 18,55 g (56,6%)

MS (DCI): 450 ($[M+NH_3+NH_4]^+$, 100 %)

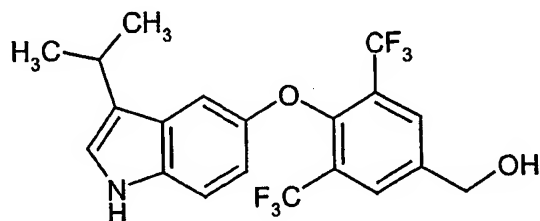
R_f: 0,75 (Toluol:Ethylacetat = 8 : 2)

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25, d, 6H; 3.04, quin, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.85, breites s, 1H; 8.45, s, 2H; 10.11, s, 1H.

Beispiel VI

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol



5

Zu einer Lösung von 1,0 g (2,41 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V in 20 ml Methanol gibt man 0,27 g (7,22 mmol) Natriumborhydrid in 4 Portionen bei Raumtemperatur hinzu und rührt 1 Stunde. Danach wird die Reaktionslösung auf die Hälfte eingengt, man fügt 60 ml Wasser hinzu und engt ein, bis Methanol vollständig abrotiert ist. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, eingengt und in Hochvakuum getrocknet.

10

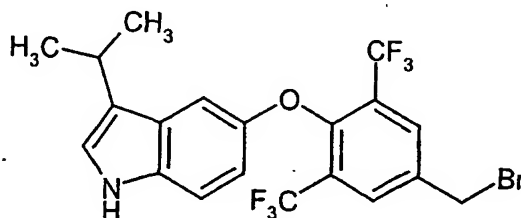
Ausbeute: 0,996 g (96,8 %)
MS (ESI): 418 ($[M+H]^+$, 35 %)
15 HPLC: $R_t = 4,97$ (97,7 %)
0,5 % $HClO_4$ / Acetonitril
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

20

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$, d, 6H; 1.96, t, 1H; 3.04, quin, 1H; 4.87, d, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.85, d, 1H; 6.93, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.78, breites s, 1H; 7.94, s, 2H.

Beispiel VII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid



5

Zu einer Lösung von 0,97 g (2,32 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel VI in 15 ml Acetonitril und 0,3 ml (3,72 mmol) Pyridin gibt man unter Argon 1,273 g (3,02 mmol) Triphenylphosphin-dibromid portionsweise bei 0°C hinzu. Nach 15 Minuten wird das Kältebad entfernt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedunstet, der Rückstand in wenig Toluol gelöst und durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol gereinigt.

10

Ausbeute: 611 mg (54,7 %)

MS (EI): 481 ($[M]^+$, 60 %)

HPLC: $R_t = 5,30$ (80,7 %)

15

0,5 % HClO_4 / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

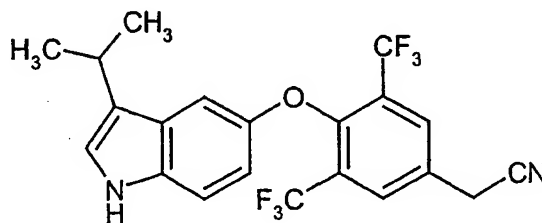
Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.56, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 8.0, s, 2H.

20

Beispiel VIII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



5

Zu einer Lösung von 0,57 g (1,19 mmol) Benzylbromid aus Beispiel VII in 3,5 ml Dimethylformamid und 0,38 ml Wasser gibt man bei 50°C 72,9 mg (1,49 mmol) Natriumcyanid hinzu und rührt 60 Minuten bei 50°C. Anschließend wird Dimethylformamid abdestilliert, das Konzentrat mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (Toluol, Toluol/Ethylacetat = 18:1 bzw. 18:1,5).

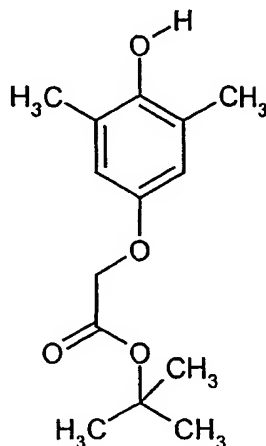
15 Ausbeute: 374 mg (73,9 %)
MS (EI): 426 ($[M]^+$, 60 %)
R_f: 0,51 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 3.93, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.84, d, 1H; 6.96, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.82, breites s, 1H; 7.9, s, 2H.

20

Beispiel IX

tert-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat



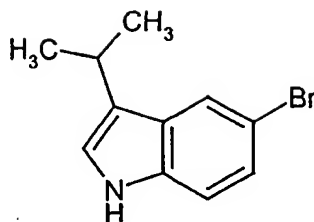
5

10

10 g Dimethylhydrochinon werden in 750 ml eines Gemisches aus 40 % DMF und 60 % THF gelöst und mit 117 g Cäsiumcarbonat versetzt. Bei -25°C werden 14,1 g Bromessigsäure-*tert*.-butylester zugetropft und die Reaktionsmischung wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 g Kaliumcarbonat wird die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und 2 mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 1,27 g *tert*-Butyl (4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat.

15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.42, s, 9H; 2.11, s, 6H; 4.47, s, 2H; 6.48, s, 2H; 7.74, s, 1H.

Beispiel X**5-Brom-3-isopropyl-1H-indol**

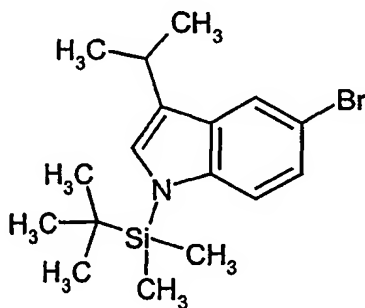
5

10 g Bromphenylhydrazin-hydrochlorid werden in 50 ml Essigsäure suspendiert und bei 80°C mit 3,85 g 3-Methylbutyraldehyd tropfenweise versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 3 Stunden am Rückfluss, lässt abkühlen und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man nimmt in Ethylacetat auf, extrahiert mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und Natriumcarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 8,6 g 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35, d, 6H; 3.15, sept., 1H; 6.96, d, 1H; 7.24, m, 2H; 7.77, d, 1H; 7.89, s, breit, 1H.

Beispiel XI**5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol**

20

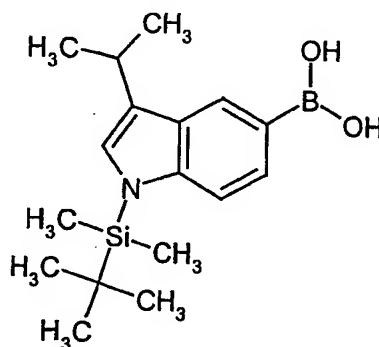


Unter Argon werden 0,50 g (12,6 mmol) 60 %iges Natriumhydrid auf Paraffinöl in 20 ml THF bei Raumtemperatur vorgelegt. Man tropft eine Lösung aus 2,0 g (8,40 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel X) in 20 ml THF zu und rührt solange nach, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Anschließend werden
5 2,03 g (13,44 mmol) tert-Butyl(chlor)dimethylsilan zugetropft. Nach kurzer Reaktionszeit fällt ein Niederschlag aus. Der Ansatz wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 200 ml Wasser. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan). Man erhält 2,63 g (89 %)
10 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.58, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.33, d, 6H; 3.12, sept., 1H; 6.88, s, 1H; 7.20, dd, 1H; 7.32, d, 1H; 7.71, d, 1H.

15 Beispiel XII

1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure



20 Unter Argon werden 1,30 g (3,69 mmol) 5-Brom-1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol (Beispiel XI) gelöst in 10 ml THF bei -78°C vorgelegt. Man tropft 2,50 ml (4,24 mmol) einer 1,6 N tert.-Butyllithium-Lösung in n-Hexan zu. Man lässt 30 min bei -78°C nachrühren. Anschließend tropft man 1,70 ml (7,38 mmol) Triisopropylborat zu. Der Ansatz wird 2 h bei -78°C nachgerührt. Anschließend versetzt
25 man mit 4 ml Wasser. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert,

die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan, Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, 3:1). Man erhält 0,68 g (58 %) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure.

5

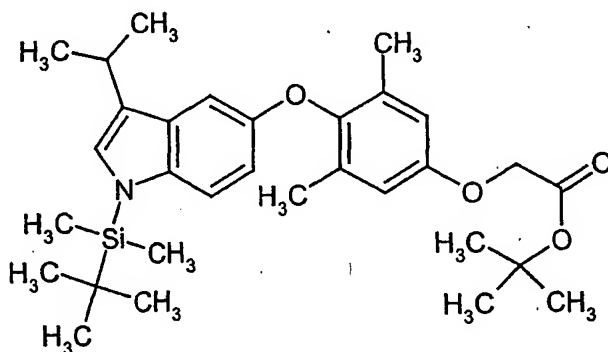
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.65, s, 6H; 0.93, s, 9H; 1.48, d, 6H; 3.37, sept., 1H; 6.93, s, 1H; 7.62, d, 1H; 8.08, d, 1H; 8.64, s, 1H.

MS (ESI): 318 (M+H).

10

Beispiel XIII

tert-Butyl [4-({1-[tert-butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat



15

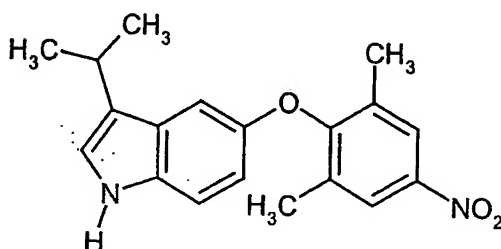
Man suspendiert 0,50 g (1,58 mmol) 1-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl-boronsäure (Beispiel XII), 0,437 g (1,73 mmol) tert-Butyl-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Beispiel IX), 0,286 g (1,58 mmol) Kupfer(II)acetat und 0,50 g Molekularsieb (4Å, gepulvert) in 10 ml getrocknetem Dichlormethan. Bei Raumtemperatur tropft man 0,64 ml (7,88 mmol) Pyridin und 1,10 ml (7,88 mmol) Triethylamin dazu. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz über Kieselgel filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Dichlormethan). Man erhält 0,525 g (62 %) tert-Butyl-[4-({1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat.

25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.54, s, 6H; 0.89, s, 9H; 1.27, d, 6H; 1.50, s, 9H; 2.12, s, 6H; 3.01, sept., 1H; 4.50, s, 2H; 6.63, s, 3H; 6.83, dd, 2H; 7.29, d, 1H.

5 **Beispiel XIV**

3-Isopropyl-5-(4-nitro-2,6-dimethyl-phenoxy)-1H-indol



10 11,44 g (58,76 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropyl-indol werden in 350 ml DMSO gelöst, 8,93 g (64,63 mmol) Kaliumcarbonat fest eingetragen und anschließend 9,94 g (58,76 mmol) 3,5-Dimethyl-4-fluornitrobenzol hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden bei 100°C unter Argon gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 100 ml Ethylacetat und 600 ml H_2O hinzugefügt; nach Phasentrennung wird

15 Ethylacetat abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mittels Cyclohexan/Ethylacetat (10:1) gereinigt.

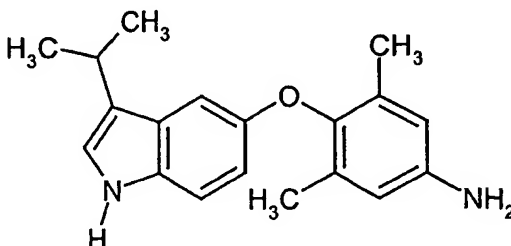
20 Ausbeute: 11,96 g (62,8 %)
MS (DCI): 342 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100 %)
 R_f : 0,26 (Cyclohexan:Ethylacetat = 8:2)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d, 6H); 2.24 (s, 6H); 3.05 (quin, 1H); 6.72 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.87 (s, 1H); 8.03 (s, 2H).

25

Beispiel XV

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dimethyl-phenylamin



5

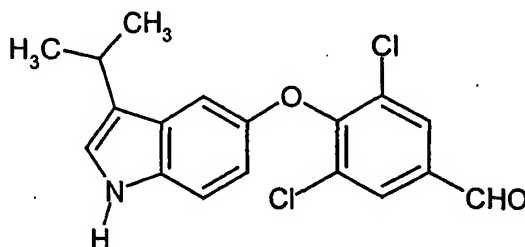
11,95 g (36,85 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel XIV werden in 500 ml Methanol/Ethanol-Gemisch mit 550 mg Palladium/Aktivkohle (10%-ig) bei 3 bar hydriert. Man filtriert über Kieselgur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt durch Chromatographie (Toluol/Ethylacetat).

| | | |
|----|------------------|--------------------------------------|
| 10 | Ausbeute: | 10,75 g (97,9 %) |
| | MS (DCI): | 295 ($[M+H]^+$, 100 %) |
| | R _f : | 0,36 (Toluol : Ethylacetat = 9:1) |
| | HPLC: | R _t = 4,15 (98,9 %) |
| | | 0,5 % HClO ₄ /Acetonitril |
| 15 | | Kromasil-Säule C18 (60x2 mm) |
| | | Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm |

Beispiel XVI

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlor-benzaldehyd

20



Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 10,0 g (57,07 mmol) 5-Hydroxy-3-isopropylindol in 300 ml DMSO gelöst, 8,68 g (62,77 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur nachgerührt und 11,95 g (57,07 mmol) 4,5,6-Trichlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen sowie 2 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 50°C weiter gerührt. Nach Quenchen mit Ethylacetat/Ammoniumchlorid-Lösung und Kieselgelchromatographie mittels Toluol erhält man 12,01 g (85,4 %) des gewünschten Produktes.

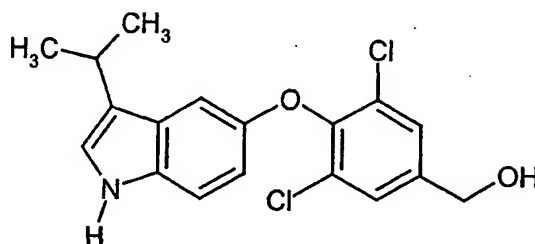
MS (CI-POS): 348 ($[M+H]^+$, 100 %)

R_f: 0,60 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, 6H); 3.08 (quin, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.99 (dd, 2H); 7.27 (d, 1H); 7.85 (breites s, 1H); 7.92 (s, 2H); 9.95 (s, 1H).

Beispiel XVII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylalkohol



Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 5,0 g (12,2 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XVI mittels 1,39 g (36,61 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 4,62 g (100%)

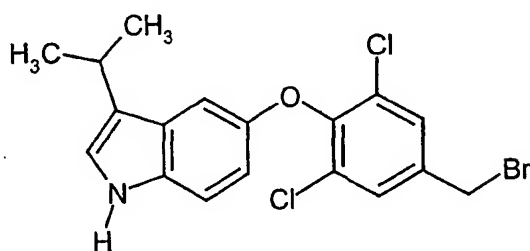
MS (CI-POS): 350 ($[M+H]^+$, 100 %)

R_f: 0,16 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (d, 6H); 1.83 (schwaches t, 1H); 3.08 (quin, 1H); 4.71 (d, 2H); 6.8 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.42 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

Beispiel XVIII

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorbenzylbromid



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels VII werden 4,8 g (12,66 mmol) Benzylalkohol-derivat aus Beispiel XVII mit 6,95 g (16,46 mmol) Dibromtriphenylphosphoran und 1,6 g (20,26 mmol) Pyridin in 80 ml Acetonitril umgesetzt.

10 Ausbeute: 2,03 g (35,5 %)

MS (CI-POS): 413 ($[M+H]^+$, 57 %)HPLC: $R_t = 5,62$ (91,4 %)0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

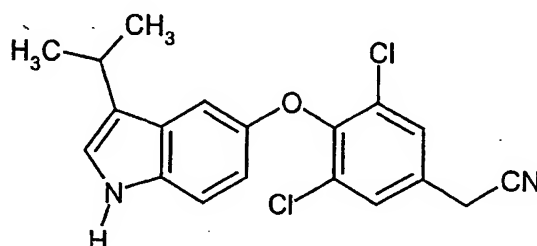
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

15 Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.3$ (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 4.43 (s, 2H); 6.77 (dd, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.82 (breites s, 1H).

Beispiel XIX

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylacetonitril



5

Analog zur Vorschrift des Beispiels VIII wird 1,0 g (2,42 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XVIII mit 0,15 g (3,03 mmol) Natriumcyanid in DMF/H₂O (10:1) bei 50°C in 60 Min. umgesetzt. Nach Isolierung des Rohproduktes (Abdestillieren von DMF und Quenchen mit Ethylacetat/Wasser) erfolgt Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,763 g (65,4 %)

MS (DCI): 359 ([M+H]⁺, 67 %)

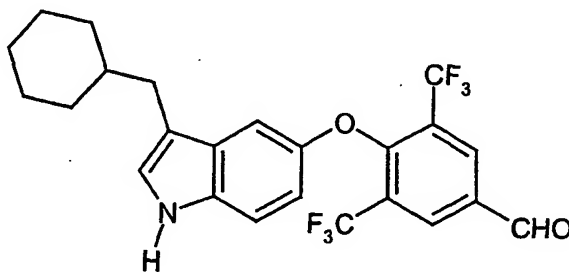
R_f: 0,47 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.3 (d, 6H); 3.09 (quin, 1H); 3.78 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.4 (s, 2H); 7.85 (breites s, 1H).

15

Beispiel XX

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzaldehyd



20

Analog zur Vorschrift des Beispiels V werden 2,0 g (8,72 mmol) 5-Hydroxy-3-cyclohexylmethyl-indol in 50 ml DMSO gelöst, 1,33 g (9,59 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben, 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt und danach 2,41 g (8,72 mmol) 3,5-Bis-trifluormethyl-4-chlorbenzaldehyd portionsweise eingetragen. Nach Rühren über
5 Nacht bei 50°C wird der Ansatz analog Beispiel V aufgearbeitet und das Rohprodukt an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

Ausbeute: 2,23 g (49,8 %)

MS (DCI): 504 ($[M+NH_3+NH_4]^+$, 100 %)

R_f: 0,57 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

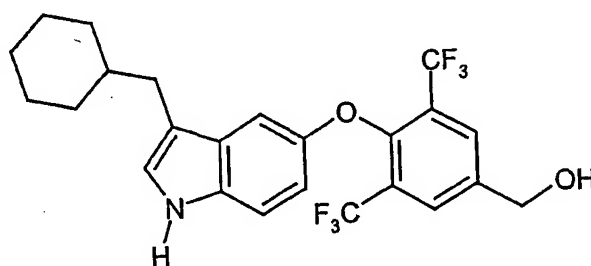
10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (m, 2H); 1.15 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.89 (breites s, 1H); 8.46 (s, 2H); 10.11 (s, 1H).

15

Beispiel XXI

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylalkohol



20

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VI aus 2,20 g (4,29 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel XX mit 0,49 g (12,86 mmol) Natriumborhydrid.

Ausbeute: 2,05 g (100 %)

MS (ESI): 4,72 ($[M+H]^+$, 100 %)

25

HPLC: R_t = 5,34 (98,4 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril.

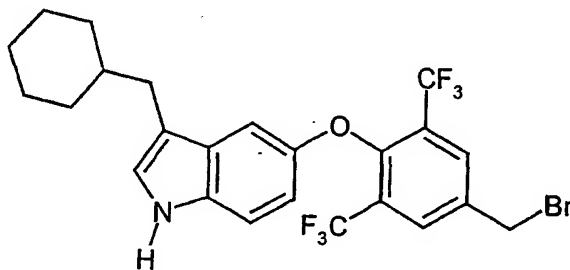
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.9 (m, 2H); 1.13 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.63 (m, 4H); 1.95 (t, 1H); 2.5 (d, 2H); 4.88 (d, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.83 (breites s, 1H); 7.94 (s, 2H).

Beispiel XXII

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzylbromid



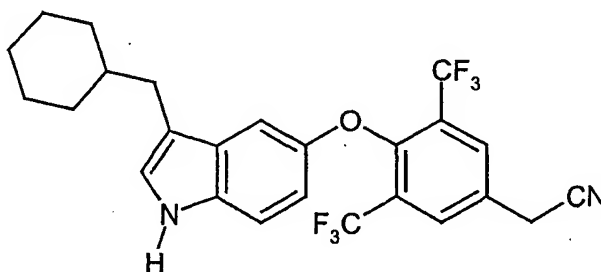
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VII aus 2,0 g (4,18 mmol) Benzylalkoholderivat aus Beispiel XXI und 2,82 g (6,69 mmol) Dibromtriphenylphosphoran in 40 ml Acetonitril. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 0,3 Äquivalente Dibromtriphenylphosphoran hinzugefügt. Es wird 5 Stunden bei 70°C und danach über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgt über Kieselgel mit Toluol als Elutionsmittel.

Ausbeute: 0,96 g (40,2 %)
MS (ESI): 534 ([M+H]⁺, 100 %)
R_f: 0,76 (Toluol:Ethylacetat = 9:1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.66 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.35 (breites s, 1H); 7.95 (s, 2H).

Beispiel XXIII

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylacetonitril



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VIII aus 0,85 g (1,59 mmol) Benzylbromid aus Beispiel XXII mit 0,1 g (1,99 mmol) Natriumcyanid in 5 ml Dimethylformamid und 0,5 ml Wasser bei 50°C in 1,5 Stunden. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an Kieselgel 60 mittels Toluol.

10

Ausbeute: 0,32 g (37,7 %)

MS (ESI): 481 ([M+H]⁺, 100 %)HPLC: R_t = 5,67 (90,0 %)0,5 % HClO₄/ Acetonitril

15

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

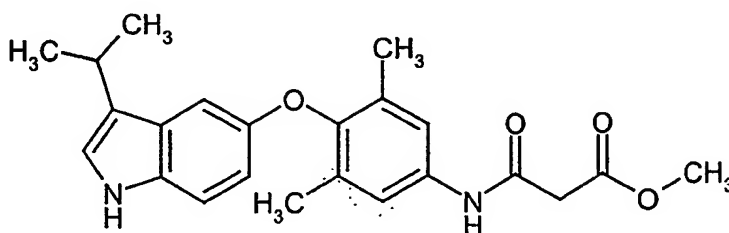
Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (m, 2H); 1.16 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.67 (m, 4H); 2.5 (d, 2H); 3.92 (s, 2H); 6.69 (dd, 1H); 6.8 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 7.91 (s, 2H).

20

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-3-oxo-
 5 propanoat

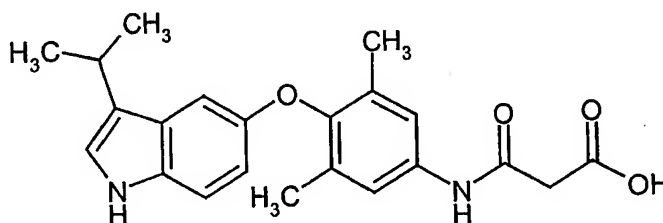


0,2 g (0,68 mmol) 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin (Bei-
 10 spiel XV) werden in 2 ml Aceton mit 76 mg (0,75 mmol) Triethylamin vorgelegt und
 bei 0°C mit 102 mg (0,75 mmol) Malonsäuremethylesterchlorid versetzt. Man rührt
 1 h, verdünnt mit Dichlormethan und extrahiert mit Natriumchlorid-Lösung und mit
 NaHCO₃-Lösung. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im
 Vakuum entfernt. Man erhält 211 mg (74 %) Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-
 15 yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl} amino)-3-oxo-propanoat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 2.16, s, 6H; 3.05, hept., 1H; 3.50, s,
 2H; 3.81, s, 3H; 6.72, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.25, m, 1H; 7.30, s, 2H;
 7.77, s, breit, 1H.

Beispiel 2

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxopropan-
säure



5

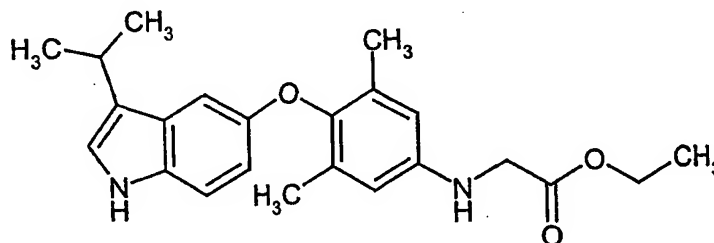
50 mg Methyl 3-({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethyl-phenyl}amino)-
3-oxo-propanoat (Beispiel 1) werden in 2 ml Ethanol mit 30 mg Natriumhydroxid 30
Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man nimmt in
10 Ether/Wasser auf, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im
Vakuum. Man erhält 23 mg (46 %) 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-di-
methylphenyl}amino)-3-oxopropansäure.

15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18, d, 6H; 2.02, s, 6H; 2.92, hept., 1H; 6.52,
dd, 1H; 6.64, d, 1H; 7.02, s, 2H; 7.18, d, 1H; 7.32, s, 2H.

Beispiel 3

Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycinate



20

210 mg 4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylanilin (Beispiel XV) wer-
den mit 119 mg Bromessigsäureethylester und 117 mg Natriumacetat in 10 ml

Ethanol 24 h am Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird mit Ether extrahiert, die organische Phase getrocknet und einrotiert. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 143 mg (53 %) Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat.

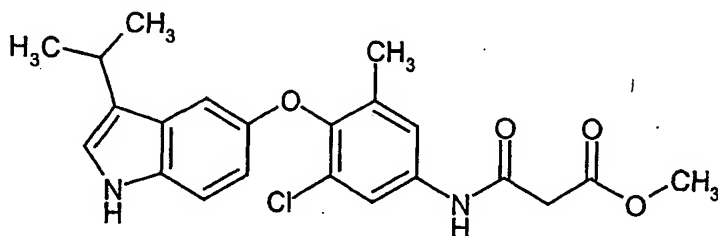
5

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27, d, 6H; 1.31, t, 3H; 2.09, s, 6H; 3.06, hept., 1H; 3.92, s, 2H; 4.12, s, breit, 1H; 4.26, quart., 2H; 6.38, s, 2H; 6.72, dd, 1H; 6.91, dd, 2H; 7.20, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

10

Beispiel 4a

Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat



15

131 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 134 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat.

20

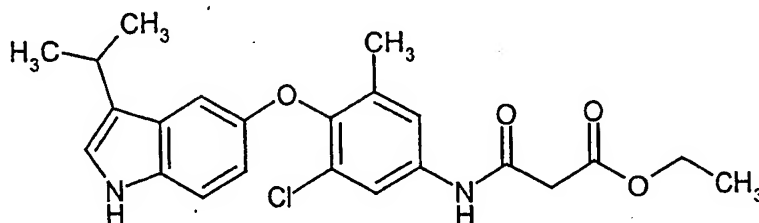
25

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28, d, 6H; 2.20, s, 3H; 3.07, sept., 1H; 3.50, s, 2H; 3.83, s, 3H; 6.77, dd, 1H; 6.92, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.24, m, 1H; 7.36, d, 1H; 7.65, d, 1H; 7.81, s, breit, 1H; 9.24, s, breit, 1H.

Beispiel 4b

Ethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat

5



10

In Analogie zu Beispiel 4a erhält man ausgehend von 2,50 g (7,94 mmol) 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) und 1,26 g (7,94 mmol) Malonsäureethylesterchlorid 3,65 g (99 % d.Th.) Ethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat.

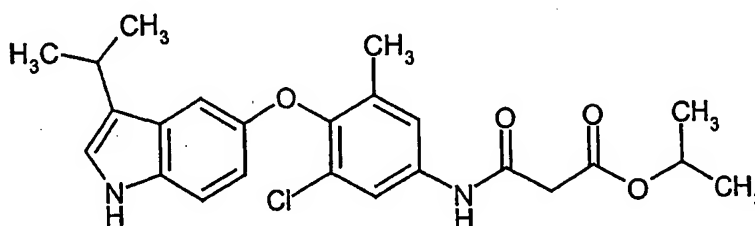
15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 1.34, t, 3H; 2.19, s, 3H; 3.08, sept., 1H; 3.49, s, 2H; 4.27, quart., 2H; 6.76, dd, 1H; 6.93, m, 2H; 7.22, m, 1H; 7.36, d, 1H; 7.66, d, 1H; 7.80, breites s, 1H; 9.32, breites s, 1H.

Beispiel 4c

Isopropyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxo-propanoat

20

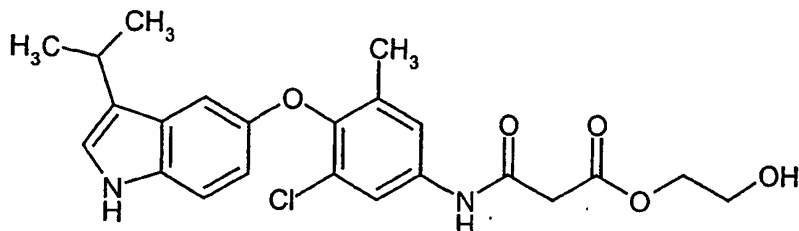


Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) in Analogie zu Beispiel 4a hergestellt werden.

Beispiel 4d

2-Hydroxyethyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxopropanoat

5



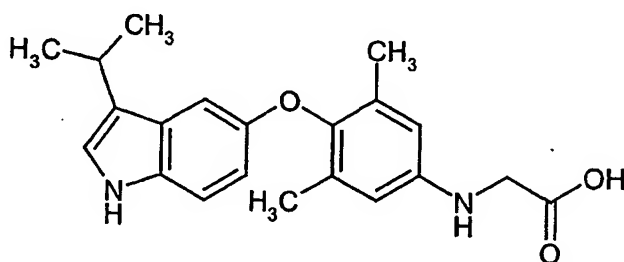
Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) oder Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 4a) nach literatur-

10 bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispiel 5

N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycin

15



56 mg Ethyl-N-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycinat (Beispiel 3) werden in 7 ml Dioxan mit 1,5 ml 1N Natronlauge 2 Stunden bei Raum-

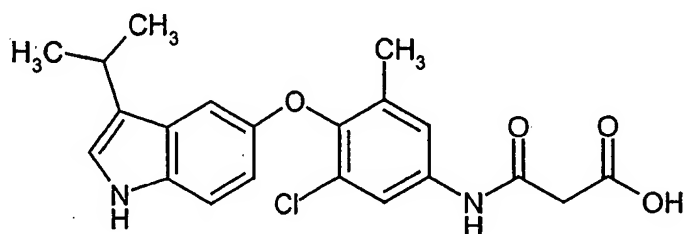
20 temperatur gerührt. Man gießt auf Wasser, stellt mit 1N Salzsäure sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 51 mg N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}glycin.

- 68 -

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29, d, 6H; 2.10, s, 6H; 3.07, sept., 1H; 3.70, s, 2H; 6.41, s, 2H; 6.73, m, 1H; 6.91, m, 2H; 7.21, d, 1H; 7.77, s, breit, 1H.

Beispiel 6

- 5 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxo-propionsäure

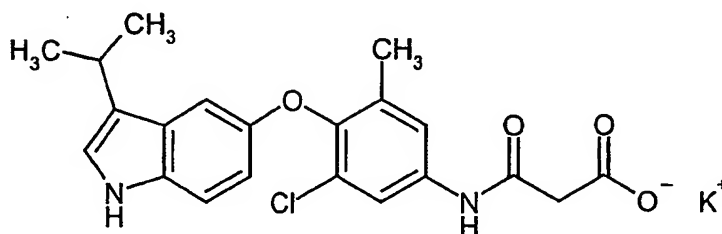


- 10 101 mg Methyl-3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methyl-phenyl}-amino)-3-oxo-propanoat (Beispiel 4a) werden in 2 ml Ethanol und 1 ml 1N Natronlauge gelöst, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man stellt sauer, extrahiert mit Ethylacetat, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 87 mg 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropion-
15 säure.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4): δ = 1.25, d, 6H; 2.16, s, 3H; 2.99, sept., 1H; 3.45, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.76, d, 1H; 6.96, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.38, d, 1H; 7.73, d, 1H.

Beispiel 6a

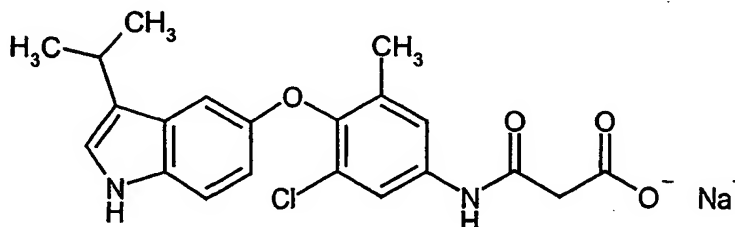
Kalium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropanoat



- 5 1,16 g (2,89 mmol) 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) werden in 15 ml THF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 5,67 ml einer 0,51 molaren Kaliumhydroxidlösung versetzt.
- 10 Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Co-Evaporation mit Toluol erhält man 1,25 g (99 % d.Th.) Kalium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}-amino)-3-oxopropanoat.
- 15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20, d, 6H; 2.10, s, 3H; 2.83, s, 2H; 2.96, sept., 1H; 6.62, dd, 1H; 6.73, d, 1H; 7.04, d, 1H; 7.26, m, 3H; 7.84, d, 1H; 10.70, s, breit, 1H; 13.03, s, breit, 1H.

Beispiel 6b

- 20 Natrium 3-({3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropanoat

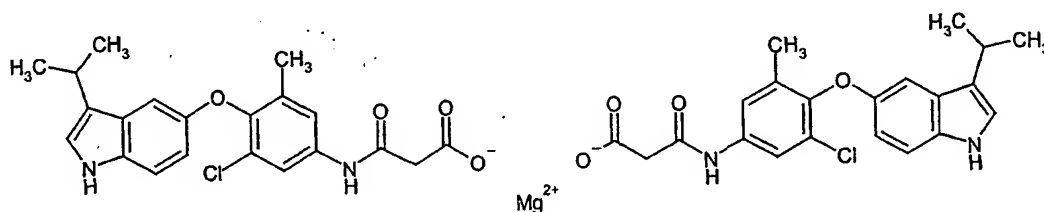


Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Natriumhydroxid.

5

Beispiel 6c

Magnesium bis[3-(3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropanoat]



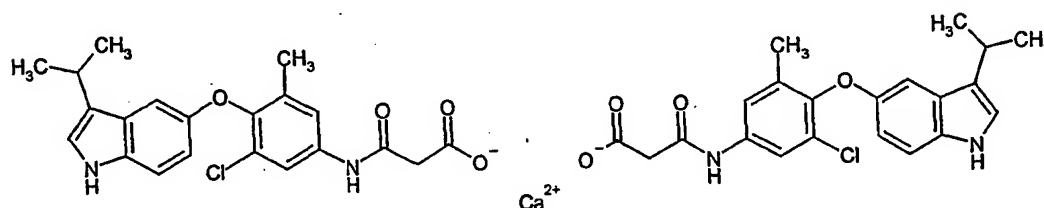
10

Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Magnesium-Methanolat.

15

Beispiel 6d

Calcium bis[3-(3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropanoat]



20

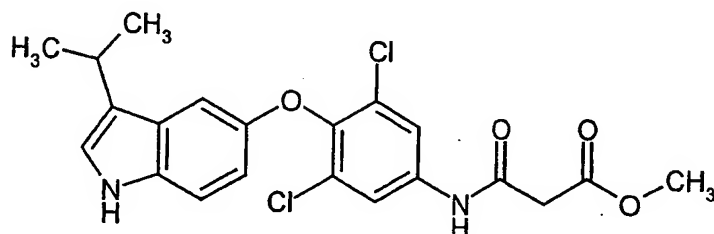
Diese Verbindung erhält man in zu Beispiel 6a analoger Weise ausgehend von 3-(3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)amino)-3-oxopropionsäure (Beispiel 6) und Calciumhydroxid.

25

Beispiel 7

Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropanoat

5



10

139 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 46 mg Triethylamin in 3 ml Aceton gelöst und mit 62 mg Malonsäuremethylesterchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung auf 20 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und rotiert ein. Durch chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) erhält man 162 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropanoat.

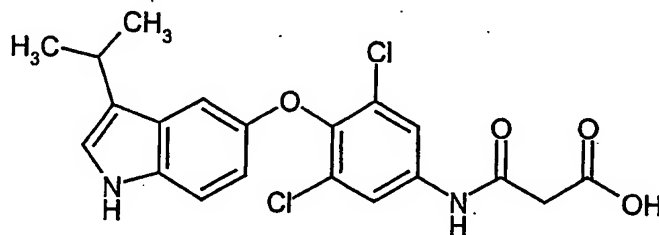
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 3.09, sept., 1H; 3.47, s, 2H; 3.82, s, 3H; 6.80, dd, 1H; 6.96, m, 1H; 7.19, s, 1H; 7.24, m, 1H; 7.70, s, 2H; 7.82, s, breit, 1H; 9.43, s, breit, 1H.

Beispiel 8

20

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-3-oxopropionsäure

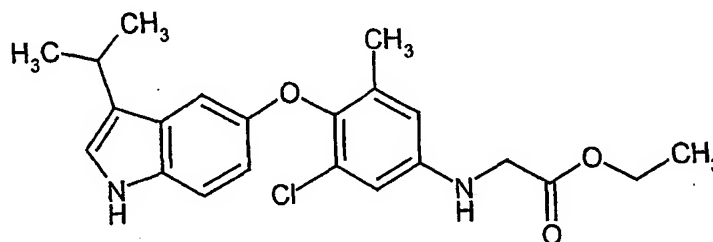


193 mg Methyl-3-({3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropanoat (Beispiel 7) werden in 3 ml Ethanol mit 1 ml 1N NaOH eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man schüttelt mit Wasser, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch Verrühren mit Diethylether erhält man 143 mg 3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl}amino)-3-oxopropionsäure.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ = 1.27, d, 6H; 3.00, sept., 1H; 3.35, s, 2H; 6.70, dd, 1H; 6.79, m, 1H; 6.97, s, 1H; 7.23, d, 1H; 7.79, s, 2H.

Beispiel 9

Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycinat



15

120 mg 3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylanilin (Beispiel III) werden mit 62 mg Natriumacetat und 63 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 3 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 56 mg Ethyl-N-{3-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}glycinat.

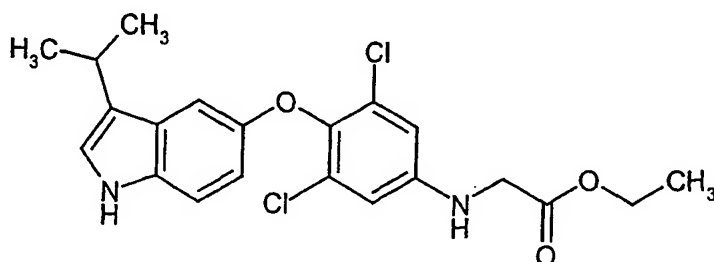
25

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29, d, 6H; 1.32, t, 3H; 2.13, s, 3H; 3.08, sept.,

1H; 3.91, s, 2H; 4.28, quart, 2H; 6.43, d, 1H; 6.56, d, 1H; 6.77, dd, 1H; 6.94, d, 1H; 7.22, d, 1H; 7.78, s, breit, 1H.

Beispiel 10

5 Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat

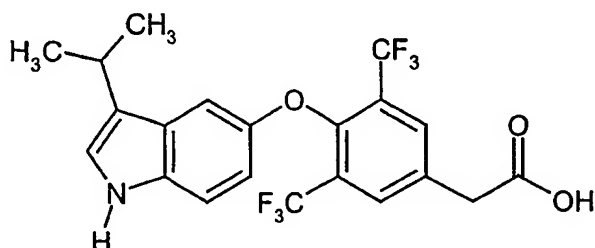


10 100 mg 3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]anilin (Beispiel IV) werden mit 49 mg Natriumacetat und 50 mg Bromessigsäureethylester in 5 ml Ethanol 17 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man gibt weitere 21 mg Bromessigsäureethylester zu und refluxiert 2 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, man nimmt mit Wasser und Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat) ergibt 15 22 mg Ethyl N-{3,5-dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycinat.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21, t, 3H; 1.22, d, 6H; 2.96, m 1H; 4.00, m, 2H; 4.15, quart., 2H; 6.63, m, 1H; 6.76, d, 1H; 6.77, s, 2H; 7.06, d, 1H; 7.24, d, 1H.

Beispiel 11

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylelessigsäure



5

Zu einer Lösung von 0,35 g (0,82 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 5 ml Essigsäure (100 %-ig) tropft man eine Mischung von 5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 5 ml Wasser hinzu. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 105°C gerührt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit eiskaltem Wasser und Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Lösung nochmals mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingengt. Das Rohprodukt (120,3 mg) wird an Kieselgel 60 mittels Methylenchlorid/Methanol (95:5 und 95:11) chromatographiert.

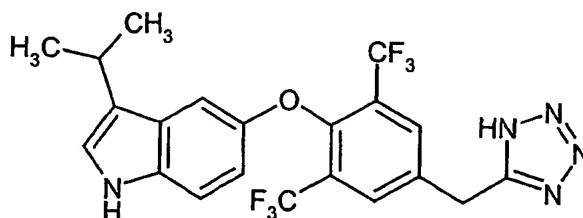
Ausbeute: 55 mg (15,3 %)
 15 MS (DCI): 446 ($[M+H]^+$, 100 %)

R_f: 0,38 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 3.05, quin, 1H; 3.81, s, 2H; 6.69, dd, 1H; 6.89, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.8, breites s, 1H; 7.88, s, 2H.

Beispiel 12

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-benzyltetrazol



5

Zu einer Lösung von 200 mg (0,469 mmol) Nitril-Derivat aus Beispiel VIII in 8 ml Dimethylformamid fügt man 251 mg (4,69 mmol) Ammoniumchlorid und 305 mg (4,69 mmol) Natriumazid hinzu und kocht 4 Stunden unter Rückfluss. Anschließend wird die Lösung stark eingeeengt, mit 6N Salzsäure behandelt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem Öl konzentriert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und an Kieselgel 60 mit Dichlormethan unter Zusatz von Methanol im Gradientenmodus (90:5 bis 90:40) chromatographiert.

10

Ausbeute: 126 mg (57,3 %)

15 MS (ESI): 470 ($[M+H]^+$, 100 %)

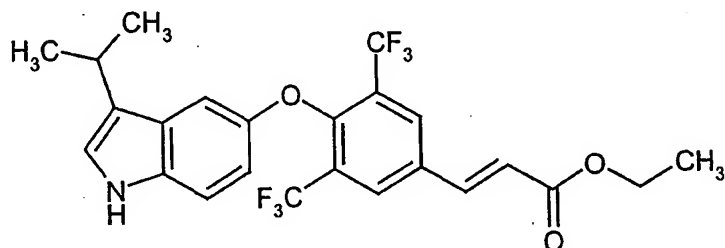
R_f: 0,30 (Dichlormethan:Methanol = 9 : 1)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 4.49, s, 2H; 6.67, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.94, d, 1H; 7.2, d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 7.92, s, 2H; 8.01, s, 1H.

20

Beispiel 13

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäureethylester



5

1,0 g (2,41 mmol) Aldehyd-Derivat aus Beispiel V wird in 10 ml Toluol gelöst und 0,92 g (2,65 mmol) Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und an Kieselgel 60 mittels Toluol chromatographiert.

10

Ausbeute: 1,076 g (88,4 %)
 MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)
 R_f : 0,68 (Toluol:Essigester = 8:2)
 HPLC: $R_t = 5,44$ (94,5 %)
 0,5 % $HClO_4$ / Acetonitril
 Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)
 Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

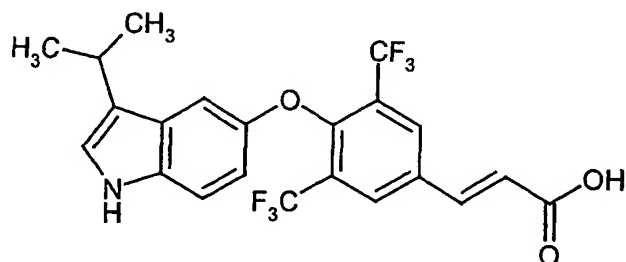
15

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.27$, d, 6H; 1.37, t, 3H; 3.05, quin, 1H; 4.3, quart, 2H; 6.55, breites d, 1H; 6.72, dd, 1H; 6.87, d, 1H; 6.95, d, 1H; 7.21, d, 1H; 7.73, breites d, 1H; 7.84, breites s, 1H; 8.04, s, 2H.

20

Beispiel 14

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-zimtsäure



5

0,23 g (0,46 mmol) Zimtsäureethylester-Derivat aus Beispiel 13 werden in 10 ml Dioxan gelöst, 4 ml 1 molare Natronlauge hinzugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4 angesäuert, mit Ethylacetat versetzt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

10

Ausbeute: 0,175 g (79,0 %)

MS (DCI): 475 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

15 HPLC: $R_t = 4,99$ (96,3 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

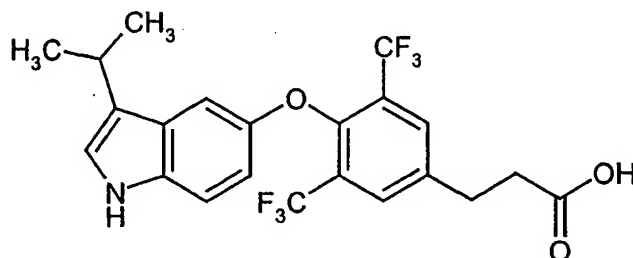
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Minute; 210 nm

20 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$, d, 6H; 3.06, quin, 1H; 6.59, breites d, 1H; 6.73, dd, 1H; 6.88, d, 1H; 6.97, d, 1H; 7.23, d, 1H; 7.83, breites s und breites d, 2H; 8.09, s, 2H.

Beispiel 15

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenylpropionsäure



5

150 mg (0,328 mmol) Zimtsäure-Derivat aus Beispiel 14 werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 75 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %-ig) versetzt und 18 Stunden bei hydrostatischem Wasserstoffdruck hydriert. Der Palladium-Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat zu einem festen Produkt eingengt.

10

Ausbeute: 86,2 mg (57,2 %)

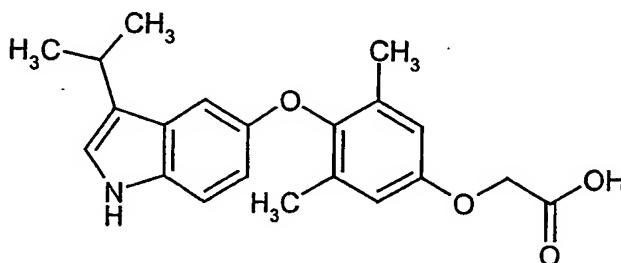
MS (LC): 460 ($[M+H]^+$, 100 %) R_f : 0,76 (Methylenchlorid:Methanol = 10:1)

15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.19, d, 6H; 2.7, t, 2H; 2.95, quin, 1H; 3.03, t, 2H; 6.58, dd, 1H; 6.7, d, 1H; 7.08, d, 1H; 7.24, d, 1H; 8.05, s, 2H; 10.72, d, 1H; 12.25, breites s, 1H.

Beispiel 16

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure



5

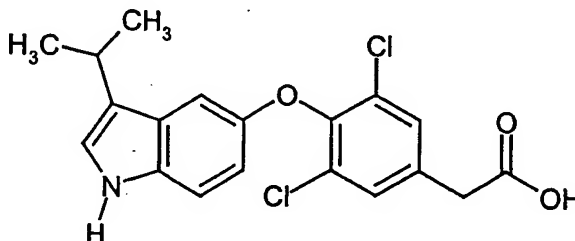
Man legt 0,24 g (0,46 mmol) tert-Butyl-[4-({1-[tert-butyl-(dimethyl)silyl]-3-isopropyl-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]acetat (Beispiel XIII) in 5 ml Ethanol gelöst vor und gibt 2,5 ml (2,50 mmol) 1 N Natronlauge-Lösung zu. Der Ansatz wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abrotiert, der Ansatz mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure-Lösung angesäuert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0,186 g (87,3 %) {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.28, d, 6H; 2.10, s, 6H; 2.96, m, 1H; 3.08, sept., 1H; 4.58, s, 2H; 6.68, s, 3H; 6.90, dd, 2H; 7.81, s, 1H.

Beispiel 17

4-(3-Isopropyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-dichlorphenylessigsäure

20



Zu einer Lösung von 0,43 g (0,90 mmol) Nitrilderivat aus Beispiel XIX in 10 ml Dioxan tropft man zunächst 5 ml konz. Schwefelsäure und danach 5 ml Wasser hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei 100°C gerührt, danach auf Eis gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen
5 Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,266 g (68,7 %)

MS (DCI): 395 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

10 HPLC: $R_t = 4,79$ (87,8 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

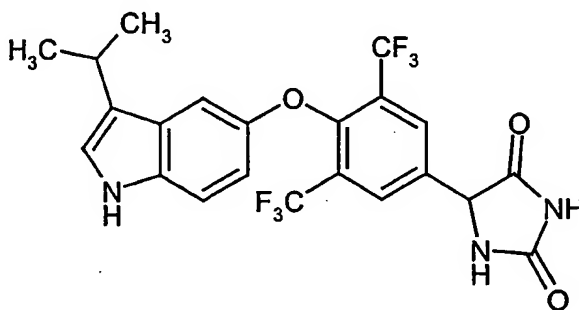
Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

15 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.4$ (d, 6H); 3.1 (quin, 1H); 3.65 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.34 (s, 2H); 7.81 (breites s, 1H).

Beispiel 18

5- {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-imidazolidin-
20 2,4-dion



25 Zu einer Lösung von 0,581 g (14,4 mmol) Natriumcyanid und 3,63 g (36,1 mmol) Ammoniumcarbonat in 30 ml Wasser gibt man 3,0 g (7,22 mmol) Aldehyd aus Beispiel V gelöst in 30 ml Ethanol hinzu und rührt 24 Stunden bei 60°C. An-

schließlich wird die Reaktionslösung von Ethanol abdestilliert, mit Wasser verdünnt, bei Eiskühlung mit 1 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösemittels wird das Rohprodukt (4,03 g) an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid unter Zusatz von wenig Methanol im
5 Verhältnis 20:1 bis 20:2,5 chromatographiert.

Ausbeute: 2,73 g (78,1 %)

MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 4,58$ (85,1 %)

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

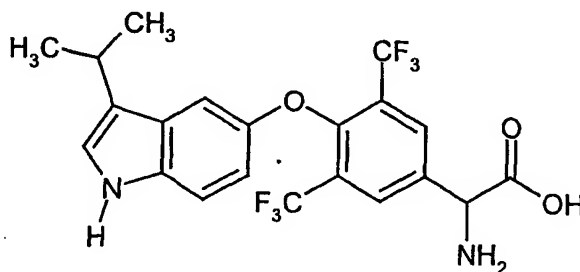
10 Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.26$ (d, 6H); 3.06 (quin., 1H); 5.29 (s, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.8 (breites s, 1H); 7.97 (s, 2H); 8.27 (breites s, 1H).

Beispiel 19

DL-Amino-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-essigsäure



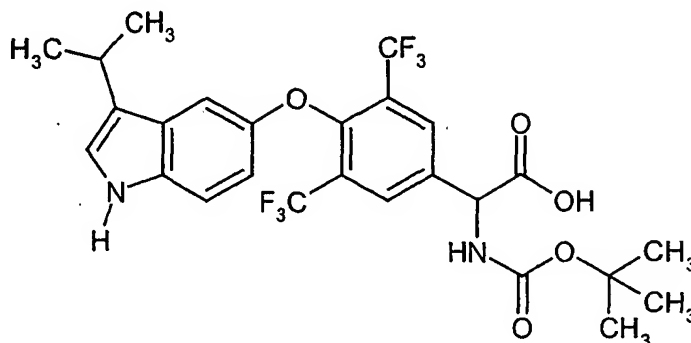
1,0 g (2,06 mmol) Hydantoin aus Beispiel 18 werden mit 0,493 g (20,6 mmol) Lithiumhydroxid in 15 ml Wasser über Nacht auf 100°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und direkt weiter mit Di-tert.-butyl-dicarbonat umgesetzt (Beispiel 20).

R_f : 0,39 (Methylenchlorid : Methanol = 8:2)

Beispiel 20

DL-tert.-Butoxycarbonylamino- {4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluor-methylphenyl}-essigsäure

5



Die Reaktionslösung aus Beispiel 19 (ca. 2,06 mmol = 100%) wird mit 50 ml Dioxan versetzt und bei 0°C mit 0,899 g (4,12 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat gelöst in 5 ml Dioxan tropfenweise umgesetzt. Anschließend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Nach Abdestillieren von Dioxan wird die Reaktionslösung bei 0°C mit 1 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt (1,234 g) wird an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/-Methanol (9:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 0,271 g (23,5 %)

Es wird eine 2. Fraktion von 0,531 g (HPLC-Gehalt: 64,0 %) erhalten.

MS (LC-MS): 561 ([M+H]⁺, 100 %)

HPLC: R_t = 0,503 (91,4 %)

0,5 % HClO₄/Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

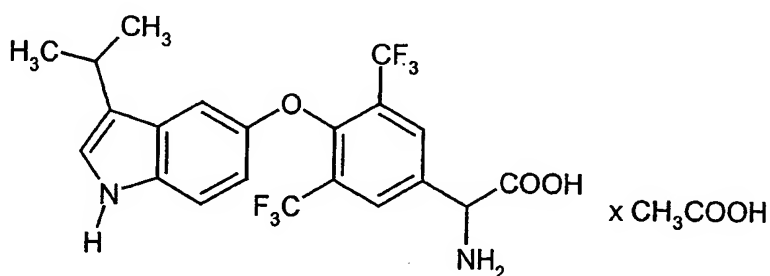
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.18 (d, 6H); 1.38 (s, 9H); 2.93 (m, 1H); 3.33 (breites s, 1H); 4.99 (d, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 8.1 (s, 2H); 10.75 (s, 1H).

5 Beispiel 21

DL-Amino-{4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-essigsäure Acetat-Salz



10

0,526 g (0,945 mmol) tert.-Butoxycarbonyl-geschützte Aminosäure aus Beispiel 20 werden in 7 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Argon tropfenweise mit 7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird danach 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend zu einem Öl eingeeengt, der ölige Rückstand mit Ether verrührt und Ether abdestilliert.

15

Ausbeute: 0,526 g (als Trifluoracetat-Salz)

Der Rückstand wird in 20 %-iger Essigsäure (20 ml) unter Zusatz von 10 ml Methanol gelöst und über eine mit 80 ml Amberlite IR-67 (Acetat-Form; Fluka) gefüllte Säule geschickt. Anschließend wird mit Wasser-Methanol-Gemisch (1:1) nachgewaschen, das Eluat im Vakuum von Methanol befreit und lyophilisiert.

20

Ausbeute: 120 mg (27,8 %)

MS (EI): 460 ($[\text{M}]^+$, 14 %)

HPLC: R_t = 4,29 (79,8 %)

25

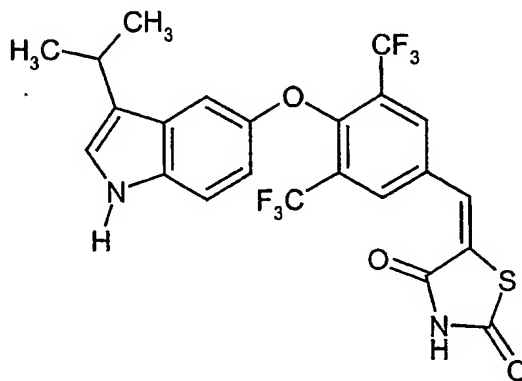
0,5 % HClO_4 / Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 22

5-{-4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyliden}-
thiazolidin-2,4-dion



Eine Mischung von 0,52 g (1,25 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V, 0,21 g (1,63 mmol) 2,4-Thiazolidin-2,4-dion, 0,2 g (1,63 mmol) Benzoesäure und 0,14 g (1,63 mmol) Piperidin in 47,5 ml Toluol werden über Nacht in Gegenwart von Molekularsieb 4Å-Pulver unter Rückfluss gekocht. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 47,5 ml Toluol verdünnt, vom Molekularsieb abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das organische Filtrat wird zweimal mit Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch Chromatographie an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus erhält man das Thiazolidindion-Derivat.

Ausbeute: 50 mg (4,9 %)

MS (ESI): 515 ([M+H]⁺, 100 %)

HPLC: R_t = 3,72 (63,2 %)

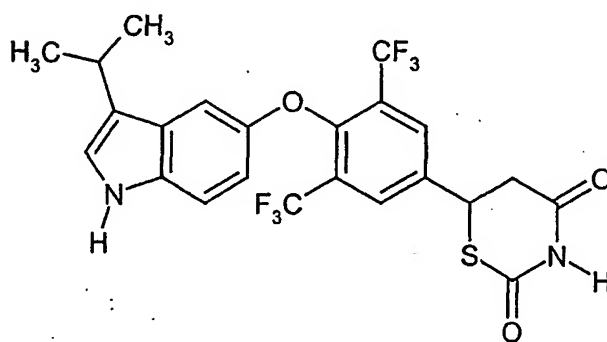
0,3 g 30 %ige HCl pro 1 l H₂O

Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)

Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

Beispiel 23

6-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-[1,3]-thiazinan-2,4-dion



5

Das Thiazin-Derivat entsteht als weiteres Produkt bei der Herstellung des Benzyliden-2,4-thiazolidin-dion-Derivates (Beispiel 22).

Ausbeute: 0,123 g (14,7 %)

10 MS (LC): 517 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 3,26$ (77,3 %)

0,3 g 30%ige HCl pro 1 l H₂O

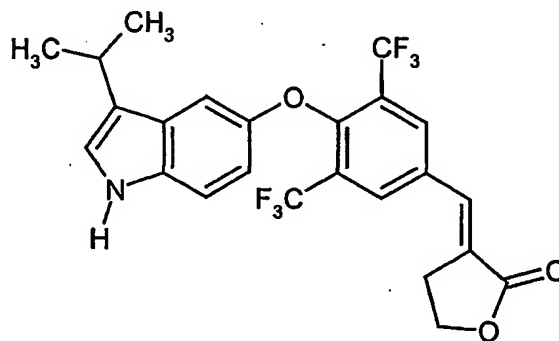
Symmetry-Säule C18 (150 x 2,1 mm)

Fluss: 0,9 ml/Min.; 210 nm

15

Beispiel 24

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyliden}-dihydrofuran-2-on



20

0,36 g (0,87 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V werden in 10 ml Toluol gelöst und 0,36 g (1,04 mmol) Butyrolactonyliden-triphenylphosphoran portionsweise eingetragen. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch
5 filtriert, das Filtrat auf die Hälfte des Volumens eingeeengt und an Kieselgel 60 mittels Toluol / Ethylacetat (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,334 g (72,5 %)

MS (DCI): 501 ($[M+NH_4]^+$, 100 %)

R_f: 0,87 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

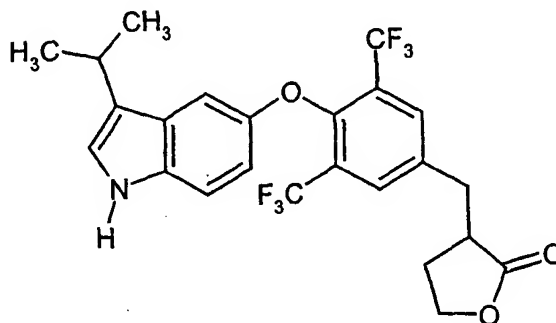
10

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, 6H); 3.05 (quin, 1H); 3.31 (sext, 2H); 4.55 (t, 2H); 6.71 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.96 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.84 (breites s, 1H); 8.03 (s, 2H).

15

Beispiel 25

3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-benzyl}-dihydrofuran-2-on



20

0,2 g (0,38 mmol) Benzyliden-Verbindung aus Beispiel 24 werden in 100 ml Methanol gelöst und 18 Stunden lang in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Chromato-

graphie an Kieselgel 60 im isokratischen Gradienten-Modus mit Toluol/Ethylacetat (10:1).

Ausbeute: 94 mg (48,7 %)

MS (ESI): 486 ($[M+H]^+$, 100 %)

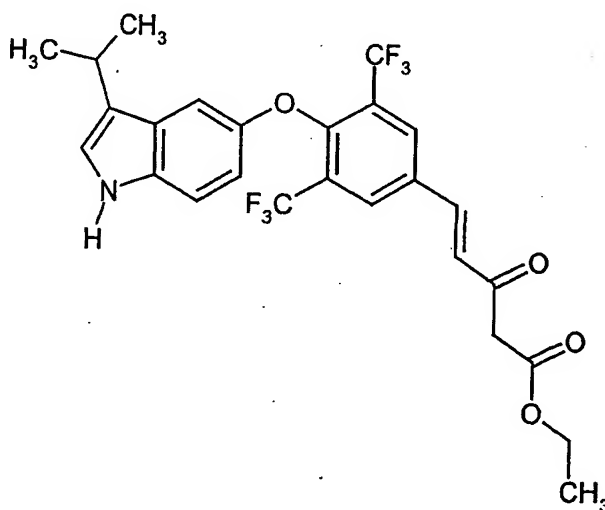
5 R_f : 0,35 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d, 6H); 2.04 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.91 (m, 2H); 3.05 (quin, 1H); 3.4 (quart, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.39 (sext, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.85 (d, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.77 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

10

Beispiel 26

5-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-3-oxo-pent-4-en-carbonsäure-ethylester



15

Analog zur Vorschrift des Beispiels 24 werden 0,35 g (0,84 mmol) Aldehydderivat aus Beispiel V mit 0,36 g (0,93 mmol) 4-(Triphenylphosphoranylidene)-acetessigsäure-ethylester in 10 ml Toluol 2 Tage bei Raumtemperatur und danach 18 Stunden bei 75°C und 6 Stunden bei 120°C umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Säulen-

20

Ausbeute: 0,24 g (47,3 %)

- 88 -

MS (ESI): 528 ($[M+H]^+$, 100 %)

HPLC: $R_t = 6,00$ (27,3 %) und $R_t = 5,35$ (51,2 %); E/Z-Gemisch

0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

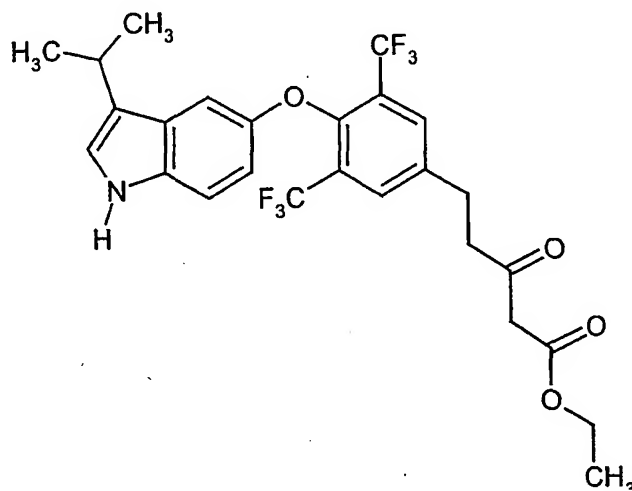
Fluss: 0,75 ml/Min.; 210 nm

5

Beispiel 27

5- {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis-trifluormethyl-phenyl}-3-oxo-pentan-carbonsäure-ethylester

10



Analog zur Vorschrift des Beispiels 25 werden 0,2 g (0,38 mmol) 3-Oxopenten-4-carbonsäurederivat aus Beispiel 26 über Nacht in Methanol mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

15

Ausbeute: 89 mg (38,6 %)

MS (ESI): 530 ($[M+H]^+$, 100 %)

R_f : 0,37 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

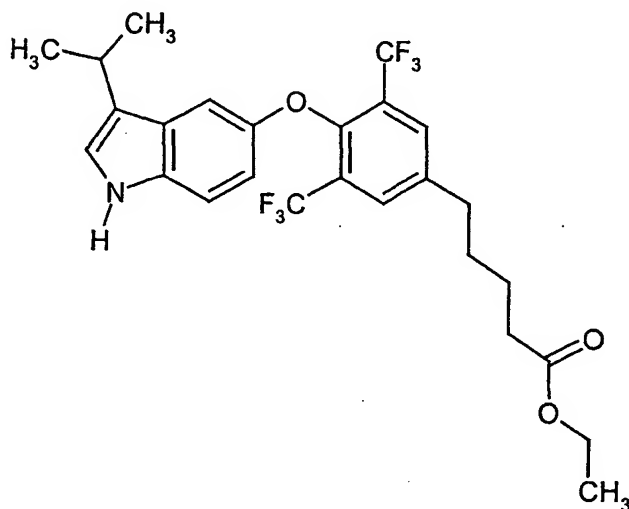
20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.28$ (d und t, 9H); 3.03 (m, 5H); 3.49 (s, 2H); 4.2 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.73 (s, 2H); 7.8 (s, 1H).

Beispiel 28

5- $\{4-[(3\text{-Isopropyl-1H-indol-5-yl})\text{oxy}]-3,5\text{-bis-trifluormethyl-phenyl}\}$ -pentan-carbonsäure-ethylester

5



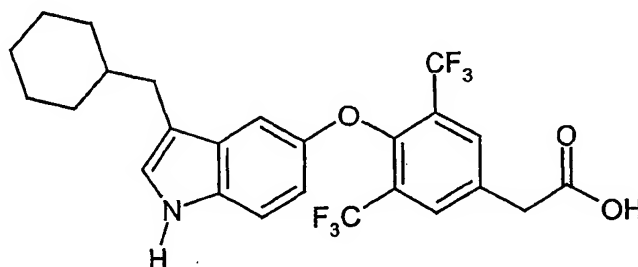
Das Pentan-carbonsäurederivat entsteht als Nebenprodukt bei der katalytischen Hydrierung des 3-Oxo-pentencarbonsäurederivates in Beispiel 27.

10 Ausbeute: 15 mg (6,2 %)
MS (ESI): 516 ($[M+H]^+$, 100 %)
R_f: 0,4 (Toluol : Ethylacetat = 9:1)

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (d und t, 9H); 1.73 (quin, 3H); 2.39 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 3.04 (sext, 2H); 4.15 (quart, 2H); 6.7 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.71 (s, 2H); 7.8 (breites s, 1H).

Beispiel 29

4-(3-Cyclohexylmethyl-1H-indol-5-yloxy)-3,5-bis-trifluormethyl-phenyllessigsäure



5

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 17 aus 0,3 g (0,62 mmol) Phenylacetonitrilderivat aus Beispiel XXIII, indem man das Nitril in 10 ml Dioxan löst und mit 4 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml Wasser 4 Stunden bei 100°C behandelt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mittels Toluol/Ethylacetat

10 (1:1) im isokratischen Modus chromatographiert.

Ausbeute: 65 mg (17,5 %)

MS (ESI): 500 ($[M+H]^+$, 100 %)HPLC: $R_t = 5,23$ (82,6 %)0,5 % $HClO_4$ /Acetonitril

15

Kromasil-Säule C18 (60 x 2 mm)

Fluss: 0,75 ml / Min.; 210 nm

 R_f : 0,29 (Toluol : Ethylacetat = 1:1)

20

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (m, 2H); 1.17 (m, 4H); 1.5 (m, 1H); 1.65 (m, 4H); 2.49 (d, 2H); 3.82 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.85 (d und s, 3H).

In analoger Weise können hergestellt werden:

Beispiel 30

5

{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 31

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 32

10

{4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 33

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

15

Beispiel 34

{4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 35

20

{3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 36

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 37

25

{3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 38

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

30

Beispiel 39

{4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy} essigsäure

Beispiel 40

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenoxy}essigsäure

5

Beispiel 41

(4-[[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 42

(4-[[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

10

Beispiel 43

(4-[[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 44

15

(4-[[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure

Beispiel 45

{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

20

Beispiel 46

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 47

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25

Beispiel 48

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 49

30

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 50

{3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 51

5 {4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

Beispiel 52

{3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 53**

{3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 54

{3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

15

Beispiel 55

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenoxy}essigsäure

Beispiel 56

20 (3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 57

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

25 **Beispiel 58**

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 59

(3,5-Dichlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenoxy)essigsäure

30

Beispiel 60

{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 61

5 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 62

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

10 **Beispiel 63**

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 64

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 65

{3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 66

20 {3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 67

{3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

25 **Beispiel 68**

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 69

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 70

{3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 71

5 (3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

Beispiel 72

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 73**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

Beispiel 74

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenoxy)essigsäure

15

Beispiel 75

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 76

20 [4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 77

[4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 78**

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 79

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

30

Beispiel 80

[4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 81

5 [4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 82

[4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 83**

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 84

15 [4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 85

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 86

20 [4-[[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 87

25 [4-[[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 88

30 [4-[[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 89

[4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 90

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 91

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 92

[4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 93

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 94

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 95

[3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 96

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 97

[3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 98

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

5 **Beispiel 99**

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 100

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10

Beispiel 101

[4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

15 **Beispiel 102**

[4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 103

20 [4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 104

25 [4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 105

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 106**

{3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 107

{3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 108

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 109

{3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 110

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 111

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 112

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 113

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 114

{3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 115

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 116

(3-Brom-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 117

(3-Brom-4-{{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy})essigsäure

5 **Beispiel 118**

(3-Brom-4-{{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy})essigsäure

Beispiel 119

10 (3-Brom-4-{{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy})essigsäure

Beispiel 120

{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

15 **Beispiel 121**

{3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 122

20 {3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 123

{3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 124

25 {3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 125

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

30 **Beispiel 126**

{4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 127

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 128

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 129

{3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 130

{4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenoxy}essigsäure

Beispiel 131

(3-Chlor-4- {[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 132

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 133

(3-Chlor-4- {[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 134

(3-Chlor-4- {[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenoxy)essigsäure

Beispiel 135

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy}essigsäure

Beispiel 136

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 137

5 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 138

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

10 **Beispiel 139**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 140

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

15

Beispiel 141

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy} essigsäure

Beispiel 142

20 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 143

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

25 **Beispiel 144**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenoxy} essigsäure

Beispiel 145

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenoxy} essigsäure

30

Beispiel 146

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 147

5 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 148

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

10 **Beispiel 149**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 150

15 [3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 151

3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 152

20 [3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 153

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 154**

[3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 155

30 [3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 156

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 157

5 [3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 158

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 159**

[3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 160

15 [4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 161

[3-Chlor-4-{{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

20 **Beispiel 162**

[3-Chlor-4-{{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 163

25 [3-Chlor-4-{{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 164

30 [3-Chlor-4-{{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-5-(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 165

[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 166

5 [3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 167

[3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

10 **Beispiel 168**

[3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 169

15 [3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 170

[3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 171

20 [3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 172

[3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

25 **Beispiel 173**

[3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 174

30 [3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 175

[3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 176

5 [3-Brom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 177

10 [3-Brom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 178

15 [3-Brom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 179

[3-Brom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-(trifluormethyl)phenoxy]-
essigsäure

Beispiel 180

20 ({4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}sulfanyl)essigsäure

Beispiel 181

25 ({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}sulfanyl)essigsäure

Beispiel 182

({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}sulfanyl)essigsäure

Beispiel 183

30 {[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl}sulfanyl)-
essigsäure

Beispiel 184

{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

5

Beispiel 185

((3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)sulfanyl)essigsäure

Beispiel 186

10 ((3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl)sulfanyl)essigsäure

Beispiel 187

((3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl)sulfanyl)essigsäure

15

Beispiel 188

{[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

Beispiel 189

20 {[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}-
essigsäure

Beispiel 190

N-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

25

Beispiel 191

N-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 192

30 N-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}glycin

Beispiel 193

N-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} glycin

Beispiel 194

5 N-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl} glycin

Beispiel 195

N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]glycin

10 **Beispiel 196**

N-[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]glycin

Beispiel 197

15 N-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} glycin

Beispiel 198

N-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} glycin

Beispiel 199

20 N-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} glycin

Beispiel 200

3-{[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure
25

Beispiel 201

3-{[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 202

3-({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropionsäure

5 **Beispiel 203**

3-({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 204

10 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 205

15 3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 206

20 3-{[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-3-oxopropionsäure

Beispiel 207

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropionsäure

25 **Beispiel 208**

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 209

30 3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}amino)-3-oxopropionsäure

Beispiel 210

3-{[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

5

Beispiel 211

3-{[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

10

Beispiel 212

3-({3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 213

15 3-({3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 214

20 3-({3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}amino)-2-oxopropionsäure

Beispiel 215

3-{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

25

Beispiel 216

3-{[4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]amino}-2-oxopropionsäure

Beispiel 217

3-({3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropion-
säure

Beispiel 218

3-({3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} amino)-2-oxopropion-
säure

Beispiel 219

3-({4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl} amino)-2-oxopropion-
säure

Beispiel 220

3-[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propion-
säure

Beispiel 221

3-[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]propion-
säure

Beispiel 222

3-{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

Beispiel 223

3-{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure

Beispiel 224

3-{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}propionsäure

Beispiel 225

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-propionsäure

5 **Beispiel 226**

3-[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]propionsäure

Beispiel 227

3-{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

10

Beispiel 228

3-{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}propionsäure

Beispiel 229

15 3-{4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}propionsäure

Beispiel 230

[3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 231**

[3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 232

[3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25

Beispiel 233

[3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 234

30 [3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 235

[3-Chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 236

5 [4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 237

[3-Chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 238**

[3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 239

15 [3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 240

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 241

20 [3-Chlor-4-{{[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 242

25 [3-Chlor-4-{{[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 243

30 [3-Chlor-4-{{[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 244

[3-Chlor-4-{[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 245**

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 246

10 [3-Chlor-4-{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 247

[3-Chlor-4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

15

Beispiel 248

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 249**

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 250

25 [3-Chlor-4-{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]-essigsäure

Beispiel 251

[3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 252

[3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 253

5 [3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 254

[3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 255**

[3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 256

15 [3-Brom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 257

[3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 258

20 [3-Brom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 259

[3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25 **Beispiel 260**

[3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 261

30 [3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 262

[3-Brom-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 263**

[3-Brom-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 264

10 [3-Brom-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 265

15 [3-Brom-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 266

[4-[(3-benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 267**

[3-Brom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 268

25 [3-Brom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 269

30 [3-Brom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 270

[3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

5 **Beispiel 271**

[3-Brom-4-{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 272

10 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 273

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

15 **Beispiel 274**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 275

20 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 276

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 277

25 {3-Brom-5-chlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 278

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl} essigsäure

30 **Beispiel 279**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl} essigsäure

Beispiel 280

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

5 **Beispiel 281**

{3-Brom-5-chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 282

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-chlorphenyl}essigsäure

10

Beispiel 283

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 284

15 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 285

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

20 **Beispiel 286**

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 287

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-chlorphenyl}essigsäure

25

Beispiel 288

(3-Brom-5-chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 289

30 (3-Brom-5-chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 290

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-
essigsäure

5 **Beispiel 291**

[3-Brom-5-chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 292

10 (3-Brom-5-chlor-4-{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 293

{3-Brom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

15 **Beispiel 294**

{3-Brom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 295

20 {3-Brom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 296

{3-Brom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 297

25 {3-Brom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 298

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

30 **Beispiel 299**

{3-Brom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 300

{3-Brom-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

5

Beispiel 301

{3-Brom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 302

{3-Brom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

Beispiel 303

{3-Brom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 304

15

(3-Brom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 305

(3-Brom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

20

Beispiel 306

(3-Brom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 307

(3-Brom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

25

Beispiel 308

{4-[(3-benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-brom-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 309

30

(3-Brom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 310

(3-Brom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 311

5 [3-Brom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-
essigsäure

Beispiel 312

10 [3-Brom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]essig-
säure

Beispiel 313

(3-Brom-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

15 **Beispiel 314**

{3-Chlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 315

20 {3-Chlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 316

{3-Chlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 317

25 {3-Chlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 318

{3-Chlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

30 **Beispiel 319**

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 320

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

5 **Beispiel 321**

{3-Chlor-5-methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 322

{3-Chlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

10

Beispiel 323

{3-Chlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 32415

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 325

(3-Chlor-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

20 **Beispiel 326**

(3-Chlor-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 327

(3-Chlor-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

25

Beispiel 328

(3-Chlor-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 32930

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-chlor-5-methylphenyl}essigsäure

Beispiel 330

(3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 331

5 (3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)essigsäure

Beispiel 332

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-
essigsäure

10

Beispiel 333

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-
essigsäure

15

Beispiel 334

(3-Chlor-5-methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 335

[4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20

Beispiel 336

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 337

25 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 338

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 339

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 340

[3-Methyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

5 **Beispiel 341**

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 342

[3-Methyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10

Beispiel 343

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 34415

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 345

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 346**

[4-{{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 34725

[4-{{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 34830

[4-{{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 349

[4-{{3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 350

[4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 351

10 [4-{{3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 352

15 [4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3-methyl-5-(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 353

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 354

20 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3-methyl-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 355

25 [3-Methyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]-essigsäure

Beispiel 356

30 [4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 357

[4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 358

5 [4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 359

[4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 360**

[4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 361

[4-[(3-Propyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

15

Beispiel 362

[4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 363

20 [4-[(3-Pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 364

[4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

25 **Beispiel 365**

[4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 366

[4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

30

Beispiel 367

[4- {[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 368**

[4- {[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 369

10 [4- {[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 370

15 [4- {[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 371

[4- [(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 372**

[4- {[3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 373

25 [4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 374

[4- ((3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl)oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 375

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

5 Beispiel 376

[4-{[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

Beispiel 377

{3,5-Dibrom-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10

Beispiel 378

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 379

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 380

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

20 Beispiel 381

{3,5-Dibrom-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 382

{3,5-Dibrom-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

Beispiel 383

{3,5-Dibrom-4-[(3-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 384

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 385

{3,5-Dibrom-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 386

5 {3,5-Dibrom-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 387

{3,5-Dibrom-4-[(3-sec-butyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10 **Beispiel 388**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 389

15 (3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 390

(3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 391

20 (3,5-Dibrom-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 392

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dibromphenyl}essigsäure

25 **Beispiel 393**

(3,5-Dibrom-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 394

30 (3,5-Dibrom-4-[[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 395

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 396

5 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 397

(3,5-Dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

10 **Beispiel 398**

{3,5-Dichlor-4-[(3-isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 399

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

15

Beispiel 400

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 401

20 {3,5-Dichlor-4-[(3-cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 402

{3,5-Dichlor-4-[(3-cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

25

Beispiel 403

{3,5-Dichlor-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 404

30 {4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

Beispiel 405

{3,5-Dichlor-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 406

5 {3,5-Dichlor-4-[(3-hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 407

{3,5-Dichlor-4-[(3-isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

10 **Beispiel 408**

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

Beispiel 409

15 (3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 410

(3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 411

20 (3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 412

(3,5-Dichlor-4-[[3-(cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

25 **Beispiel 413**

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dichlorphenyl}essigsäure

Beispiel 414

30 (3,5-Dichlor-4-[[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy]phenyl)essigsäure

Beispiel 415

(3,5-Dichlor-4- {[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 416

5 [3,5-Dichlor-4- ({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 417

[3,5-Dichlor-4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 418**

(3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 419

15 {4-[(3-Isopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 420

{4-[(3-Cyclopropyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 421

20 {4-[(3-Cyclobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 422

{4-[(3-Cyclopentyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

25 **Beispiel 423**

{4-[(3-Cyclohexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 424

30 {3,5-Dimethyl-4-[(3-propyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 425

{4-[(3-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 426

5 {3,5-Dimethyl-4-[(3-pentyl-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}essigsäure

Beispiel 427

{4-[(3-Hexyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

10 **Beispiel 428**

{4-[(3-Isobutyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

Beispiel 429

{4-[(3-sec-Butyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

15

Beispiel 430

(4-{[3-(Cyclohexylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 431

20 (4-{[3-(Cyclopentylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 432

(4-{[3-(Cyclobutylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

25 **Beispiel 433**

(4-{[3-(Cyclopropylmethyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 434

{4-[(3-Benzyl-1H-indol-5-yl)oxy]-3,5-dimethylphenyl}essigsäure

30

Beispiel 435

(4-{{3-(4-Fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 436

5 (4-{{3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 437

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

10 **Beispiel 438**

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 439

15 (3,5-Dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 440

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 441

20 (3,5-Dichlor-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 442

(3,5-Dibrom-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

25 **Beispiel 443**

[4-{{3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-is(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 444

30 (3,5-Dimethyl-4-{{3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 445

3,5-Dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 446

5 (3,5-Dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 447

[4- {[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]essigsäure

10 **Beispiel 448**

3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 449

3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

15

Beispiel 450

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 451

20 O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 452

3,5-Dimethyl-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

25

Beispiel 453

3,5-Dichlor-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 454

3,5-Dibrom-O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

30

Beispiel 455

O-[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 456

(3,5-Dimethyl-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 457

5 (3,5-Dichlor-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 458

(3,5-Dibrom-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

10 **Beispiel 459**

[4-{{[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methan-sulfonsäure

Beispiel 460

15 [(3,5-Dimethyl-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essig-säure

Beispiel 461

20 [(3,5-Dichlor-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

Beispiel 462

[(3,5-Dibrom-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]essigsäure

Beispiel 463

25 {[4-{{[3-(Phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sul-fanyl}-essigsäure

Beispiel 464

30 (2R)-Amino(3,5-dimethyl-4-{{[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethan-säure

Beispiel 465

(2R)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

5 Beispiel 466

(2R)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

Beispiel 467

10 (2R)-Amino[4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

Beispiel 468

15 (2S)-Amino(3,5-dimethyl-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 469

(2S)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)ethansäure

20

Beispiel 470

(2S)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

25 Beispiel 471

(2S)-Amino[4- {[3-(phenylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

Beispiel 472

30 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

Beispiel 473

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

5 **Beispiel 474**

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 475

10 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 476

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

15 **Beispiel 477**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 478

20 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 479

[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

25 **Beispiel 480**

O-{{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

Beispiel 481

30 3,5-Dichlor-O-{{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-D-tyrosin

Beispiel 482

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 483

5 O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 484

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

10 **Beispiel 485**

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 486

15 3,5-Dibrom-O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 487

O-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 488

20 [4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 489

25 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 490

30 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 491

[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

5 **Beispiel 492**

{[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]sulfanyl}-essigsäure

Beispiel 493

10 {[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

Beispiel 494

15 {[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

Beispiel 495

{[4-({3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfanyl}essigsäure

20

Beispiel 496

(2R)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-ethansäure

25 **Beispiel 497**

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

Beispiel 498

30 (2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

Beispiel 499

(2R)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

5

Beispiel 500

(2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-ethansäure

10

Beispiel 501

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

Beispiel 502

15

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

Beispiel 503

(2S)-Amino[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

20

Beispiel 504

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]essigsäure

25

Beispiel 505

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 506

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

30

Beispiel 507

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

5

Beispiel 508

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 509

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10

Beispiel 510

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 511

15

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

Beispiel 512

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

20

Beispiel 513

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 514

25

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 515

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

30

Beispiel 516

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

Beispiel 517

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 518

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 519

O-{3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 520

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 521

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 522

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 523

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

Beispiel 524

{[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]sul-fanyl}-essigsäure

Beispiel 525

{[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-
essigsäure

5 Beispiel 526

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfonyl}-
essigsäure

Beispiel 527

10 {[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

Beispiel 528

(2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-
15 phenyl]ethansäure

Beispiel 529

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-
phenyl]ethansäure

20

Beispiel 530

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-
phenyl]ethansäure

25 Beispiel 531

(2R)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluor-
methyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 532

30 (2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethyl-
phenyl]ethansäure

Beispiel 533

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

5

Beispiel 534

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

10

Beispiel 535

(2S)-Amino[4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 536

15

[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 537

20

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

Beispiel 538

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]essigsäure

25

Beispiel 539

[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

Beispiel 540

[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

5

Beispiel 541

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 542

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

10

Beispiel 543

[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-essigsäure

15

Beispiel 544

3,5-Dimethyl-O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-D-tyrosin

Beispiel 545

3,5-Dichlor-O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-D-tyrosin

20

Beispiel 546

3,5-Dibrom-O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-D-tyrosin

Beispiel 547

25

O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

Beispiel 548

3,5-Dimethyl-O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-L-tyrosin

30

Beispiel 549

3,5-Dichlor-O-{{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}}-L-tyrosin

Beispiel 550

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 551

O-{3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 552

10 [3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 553

15 [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 554

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]methan-
sulfonsäure

Beispiel 555

20 [4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phe-
nyl]-methansulfonsäure

Beispiel 556

25 {[3,5-Dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-
sulfanyl}essigsäure

Beispiel 557

30 {[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sul-
fanyl}-essigsäure

Beispiel 558

{[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]sulfanyl}-essigsäure

5 **Beispiel 559**

{[4-({3-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]sulfanyl}essigsäure

Beispiel 560

10 (2R)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 561

15 (2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 562

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

20

Beispiel 563

(2R)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

25 **Beispiel 564**

(2S)-Amino[3,5-dimethyl-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 565

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-ethansäure

5 Beispiel 566

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]ethansäure

Beispiel 567

10 (2S)-Amino[4-({3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 568

15 (3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 569

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 570

20 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenoxy)essigsäure

Beispiel 571

[4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenoxy]-essigsäure

25

Beispiel 572

(3,5-Dimethyl-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 573

30 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 574

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)essigsäure

Beispiel 575

5 [4-{{3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 576

10 3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 577

3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 578

15 3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-D-tyrosin

Beispiel 579

O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20 **Beispiel 580**

3,5-Dimethyl-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 581

25 3,5-Dichlor-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 582

3,5-Dibrom-O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-L-tyrosin

Beispiel 583

30 O-[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 584

(3,5-Dimethyl-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

5 Beispiel 585

(3,5-Dichlor-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 586

10 (3,5-Dibrom-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)methansulfonsäure

Beispiel 587

15 [4-{{[3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-methansulfonsäure

Beispiel 588

20 [(3,5-Dimethyl-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]-essigsäure

Beispiel 589

[(3,5-Dichlor-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]-essigsäure

25 Beispiel 590

[(3,5-Dibrom-4-{{[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)sulfanyl]-essigsäure

Beispiel 591

{[4- {[3-(4-Pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-sulfonyl}essigsäure

5 **Beispiel 592**

(2R)-Amino(3,5-dimethyl-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 593

10 (2R)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 594

15 (2R)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 595

(2R)-Amino[4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure
20

Beispiel 596

(2S)-Amino(3,5-dimethyl-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

25 **Beispiel 597**

(2S)-Amino(3,5-dichlor-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 598

30 (2S)-Amino(3,5-dibrom-4- {[3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl]oxy}phenyl)-ethansäure

Beispiel 599

(2S)-Amino[4-{{3-(4-pyridinylsulfonyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]ethansäure

5

Beispiel 600

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenoxy]-essigsäure

10 **Beispiel 601**

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 602

15 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenoxy]-essigsäure

Beispiel 603

20 [4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenoxy]essigsäure

Beispiel 604

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

25

Beispiel 605

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]essigsäure

Beispiel 606

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl]-essigsäure

5 **Beispiel 607**

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

Beispiel 608

10 O-{3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-D-tyrosin

Beispiel 609

3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

15 **Beispiel 610**

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-D-tyrosin

Beispiel 611

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-D-tyrosin

20

Beispiel 612

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-dimethyl-L-tyrosin

Beispiel 613

25 3,5-Dichlor-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

Beispiel 614

3,5-Dibrom-O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-L-tyrosin

30 **Beispiel 615**

O-{3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}-3,5-bis(trifluormethyl)-L-tyrosin

Beispiel 616

[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]methan-sulfonsäure

5

Beispiel 617

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

10

Beispiel 618

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]methan-sulfonsäure

Beispiel 619

15 [4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]methansulfonsäure

Beispiel 620

20 { [4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]-sulfanyl} essigsäure

Beispiel 621

{ [3,5-Dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-sulfanyl} essigsäure

25

Beispiel 622

{ [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)phenyl]-sulfanyl} essigsäure

Beispiel 623

{[4-({3-[(4-Methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]sulfanyl}essigsäure

Beispiel 624

(2R)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

Beispiel 625

(2R)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 626

(2R)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 627

(2R)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

Beispiel 628

(2S)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethyl-phenyl]ethansäure

Beispiel 629

(2S)-Amino[3,5-dichlor-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 630

(2S)-Amino[3,5-dibrom-4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-phenyl]ethansäure

Beispiel 631

(2S)-Amino[4-({3-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethansäure

5

Beispiel 632

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

10

Beispiel 633

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 634

15

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 635

20

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenoxy}essigsäure

Beispiel 636

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

25

Beispiel 637

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

Beispiel 638

{3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-essigsäure

5 Beispiel 639

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl}essigsäure

Beispiel 640

10 3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 641

3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

15 Beispiel 642

3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 643

20 3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-D-tyrosin

Beispiel 644

3,5-Dimethyl-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

25 Beispiel 645

3,5-Dichlor-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

Beispiel 646

30 3,5-Dibrom-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

Beispiel 647

3,5-Bis(trifluormethyl)-O-(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-L-tyrosin

5 **Beispiel 648**

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 649

10 {3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 650

15 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}-methansulfonsäure

Beispiel 651

{3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl} methansulfonsäure
20

Beispiel 652

{3,5-Dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl} sulfanyl)essigsäure

25 **Beispiel 653**

{3,5-Dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 654

30 {3,5-Dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]-phenyl} sulfanyl)essigsäure

Beispiel 655

((3,5-Bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]-phenyl)sulfanyl)essigsäure

5

Beispiel 656

(2R)-Amino{3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

10

Beispiel 657

(2R)-Amino{3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 658

15

(2R)-Amino{3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 659

20

(2R)-Amino{3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 660

25

(2S)-Amino{3,5-dimethyl-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 661

(2S)-Amino{3,5-dichlor-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)-oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 662

(2S)-Amino{3,5-dibrom-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

5 **Beispiel 663**

(2S)-Amino{3,5-bis(trifluormethyl)-4-[(3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1H-indol-5-yl)oxy]phenyl}ethansäure

Beispiel 664

10 Difluor(4-{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 665

(4-{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)(difluor)essigsäure

15 **Beispiel 666**

[4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 667

20 Difluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]-essigsäure

Beispiel 668

25 Fluor[4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl]essigsäure

Beispiel 669

30 [4-({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-dimethylphenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 670

(4-{{[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl}(fluor)essigsäure

Beispiel 671

5 Fluor(4-{{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

Beispiel 672

(3-Chlor-4-{{[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl}(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 673**

(3-Chlor-4-{{[3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-5-methylphenyl}(fluor)essigsäure

Beispiel 674

15 [3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(fluor)-essigsäure

Beispiel 675

20 3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 676

[3-Chlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(difluor)essigsäure

25

Beispiel 677

[3-Chlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)-5-methylphenyl]-(difluor)essigsäure

Beispiel 678

(3-Chlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

Beispiel 679

(3-Chlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-5-methylphenyl)(difluor)-essigsäure

Beispiel 680

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 681

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 682

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 683

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-essigsäure

Beispiel 684

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 685

[3,5-Dichlor-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-essigsäure

Beispiel 686

(3,5-Dichlor-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 687

5 (3,5-Dichlor-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 688

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

10 **Beispiel 689**

(3,5-Dibrom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(fluor)essigsäure

Beispiel 690

15 [3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-
essigsäure

Beispiel 691

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](fluor)-
essigsäure

20

Beispiel 692

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-
essigsäure

25

Beispiel 693

[3,5-Dibrom-4-({3-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl}oxy)phenyl](difluor)-
essigsäure

Beispiel 694

30 (3,5-Dibrom-4-{{3-(4-chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 695

(3,5-Dibrom-4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy} phenyl)(difluor)essigsäure

Beispiel 696

5 Difluor[4- {[3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Beispiel 697

10 [4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl](difluoro)-
essigsäure

Beispiel 698

15 [4- ({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
(difluor)essigsäure

Beispiel 699

Difluor[4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

20 **Beispiel 700**

Fluor[4- ({3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)-
phenyl]essigsäure

Beispiel 701

25 [4- ({3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1H-indol-5-yl} oxy)-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
(fluor)essigsäure

Beispiel 702

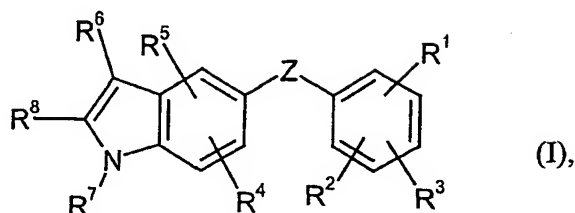
30 [4- {[3-(4-Chlorbenzyl)-1H-indol-5-yl]oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-(fluor)-
essigsäure

Beispiel 703

Fluor[4-{{3-(4-fluorbenzyl)-1H-indol-5-yl}oxy}-3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-
essigsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

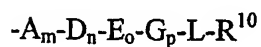


in welcher

Z für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁹ steht, worin R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht,

R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyano, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeuten,

5 D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino, Mono-(C₁-C₄)-Acylamino oder (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein kann,

E und L unabhängig voneinander für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe stehen,

10 G für NR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

15 m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

20

und

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und E und L jeweils für eine C=O-Gruppe stehen, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

25

und

30 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen

- 169 -

Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Hetero-
 atomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten
 Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder ver-
 schiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen,
 Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
 gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$,
 $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, welches seinerseits gegebenenfalls
 durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro
 oder Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$,
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind,
 wobei

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28}
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,
 Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen,
 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$,
 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy-carbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder
 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
 Phenyl substituiert sind,

oder die Gruppe

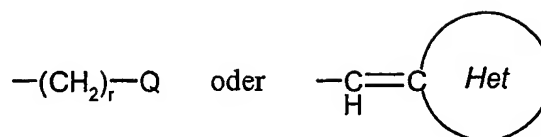
$-\text{L}-\text{R}^{10}$ für eine Gruppe der Formel $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{P}-\text{OR}^{29} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OR}^{29} \end{array}$ steht, worin

R^{29} Wasserstoff oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

oder

- 170 -

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht, worin

5

Q für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der seinerseits gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

10

r für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

15

und

der Ring *Het* einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bedeutet, der gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Oxo (=O), Thioxo (=S), Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

20

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder den Rest der Formel $NR^{30}R^{31}$ stehen, wobei R^{30} und R^{31} die für R^{15} angegebene Bedeutung haben und unabhängig voneinander mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein können,

25

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder für eine Gruppe der Formel

- 171 -



steht, worin

5

M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

10

und

R^{32} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

15

R^7 für Wasserstoff oder für eine Acylgruppe steht, die unter physiologischen Bedingungen unter Bildung einer NH-Funktion abgespalten werden kann, vorzugsweise für Wasserstoff oder Acetyl steht,

20

und

R^8 die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

30

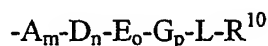
in welcher

- 172 -

Z für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

10 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15

A für O, S, NR¹¹ oder für die Gruppe -(CR¹²=CR¹³)- steht, worin R¹¹ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, und R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methoxy bedeuten,

20

D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Amino, Mono-(C₁-C₄)-Alkylamino oder Mono-(C₁-C₄)-Acylamino substituiert sein kann,

25

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

30

5 G für eine NH-Gruppe oder für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Chlor, Amino, Methylamino oder Acetylamino substituiert sein kann,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

10 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

15 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NR¹¹ und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

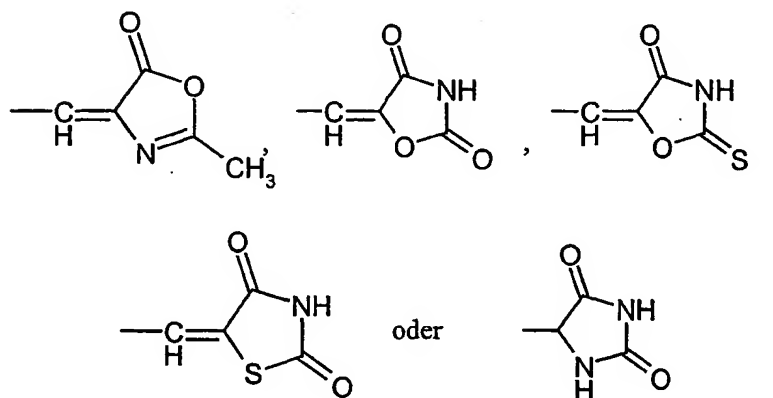
20 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei
25 oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸
30 substituiert sind, wobei

- 174 -

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28}
 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,
 Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen,
 die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-
 C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carb-
 onylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder
 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes
 Phenyl substituiert sind,

oder

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Halogen
 oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R^6 für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel



steht, worin

5 M für eine Carbonylgruppe, eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

10

15

20

R³² für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, Naphthyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

25

30

R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

- 176 -

R⁷ für Wasserstoff steht,

und

5

R⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit diesem Substituenten gleich oder verschieden sein kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

in welcher

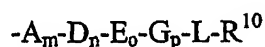
15

Z für O oder CH₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

20

25 R³ für eine Gruppe der Formel



steht, worin

30

A für O, S oder NH steht,

5 D für eine geradkettige (C₁-C₃)-Alkylengruppe steht, die ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Fluor, Amino oder Acetylamino substituiert sein kann,

E für eine C(O)-Gruppe steht,

10 L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

15 m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1 stehen, mit der Maßgabe, dass

für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

20

für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

25

30 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹,

Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

5

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

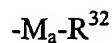
10

15

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder eine Gruppe der Formel

20



steht, worin

25

M für eine Sulfonylgruppe oder eine Methylengruppe steht,

a für die Zahl 0 oder 1 steht,

und

30

R^{32} für (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Pyridazinyl oder Pyridazinonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl-amino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

R^7 für Wasserstoff steht,

R^8 für Wasserstoff, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Pyridyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Nitro, Amino, $NR^{18}R^{19}$, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-O-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$,

- 180 -

-SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei

5 R¹⁸, R¹⁹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-amino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1,

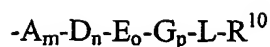
20 in welcher

Z für O steht,

25 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist und in ortho-Stellung zur Brückenbindung steht, insbesondere beide Substituenten ungleich Wasserstoff sind und beide in ortho-Stellung stehen,

30 R³ für eine Gruppe der Formel

- 181 -



steht, worin

5 A für O, S oder NH steht,

D für eine Methylen- oder Ethylengruppe steht, die ein- bis zweifach, gleich
oder verschieden, durch Methyl, Ethyl, Fluor, Amino oder Acetylamino
substituiert sein kann,

10

E für eine C(O)-Gruppe steht,

L für eine C(O)- oder SO₂-Gruppe steht,

15 G für eine NH-Gruppe oder für eine Methylengruppe steht,

m, n, o und p unabhängig voneinander jeweils für die Zahl 0 oder 1
stehen, mit der Maßgabe, dass

20 für den Fall, dass L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe
(m+n+o+p) ungleich der Zahl 0 ist,

und

25 für den Fall, dass m und o jeweils für die Zahl 1, A für den Rest NH
und L für eine C=O-Gruppe steht, die Summe (n+p) ungleich der Zahl
0 ist,

und

30

5 R^{10} für OR^{15} , $NR^{16}R^{17}$ oder für (C_1-C_4) -Alkyl steht, wobei R^{15} , R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_6) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, (C_1-C_5) -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder Phenyl substituiert sind,

10 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl stehen,

15 R^6 für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_{10}) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_3-C_7) -Cyclo-alkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Pyridazinonylmethyl, Phenylsulfonyl oder Pyridylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Carboxyl oder Methoxycarbonyl substituiert sind,

20 R^7 für Wasserstoff steht,

25 R^8 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenylsulfonyl oder Benzylsulfonyl steht, wobei die vorgenannten aromatischen Reste gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

30

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in welcher

Z für CH₂ oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl,
 5 Isopropyl, Chlor, Brom, CF₃, Vinyl oder Cyclopropyl stehen, wobei
 beide Substituenten in ortho-Stellung zur Brückenbindung stehen,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Methyl, Fluor oder Chlor oder
 insbesondere für Wasserstoff stehen,

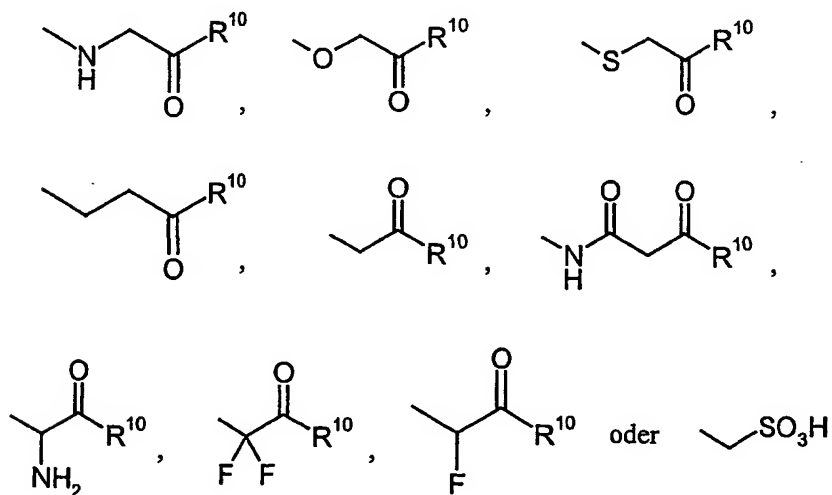
und

R⁷ für Wasserstoff steht.

15 6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in welcher Z für Sauerstoff
 steht.

7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in welcher R³ für eine
 Gruppe der Formel

20



steht, die sich in para-Position zur Brückenbindung befindet und worin R^{10} für Hydroxy steht oder der Rest $-C(O)-R^{10}$ die angegebenen Bedeutungen von R^{10} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure $-C(O)-OH$ oder deren Salze abgebaut werden kann.

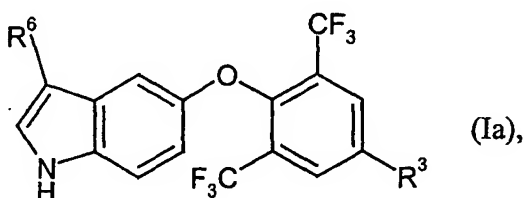
5

8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in welcher R^4 , R^5 und R^7 für Wasserstoff stehen.

10

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in welcher R^1 und R^2 beide in ortho-Position zu Z angeordnet sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen.

10. Verbindungen der Formel (Ia)



15

in welcher

20

R^3 für eine Gruppe der Formel $-CH_2-C(O)-OH$, $-CHF-C(O)-OH$ oder $-CF_2-C(O)-OH$,

und

25

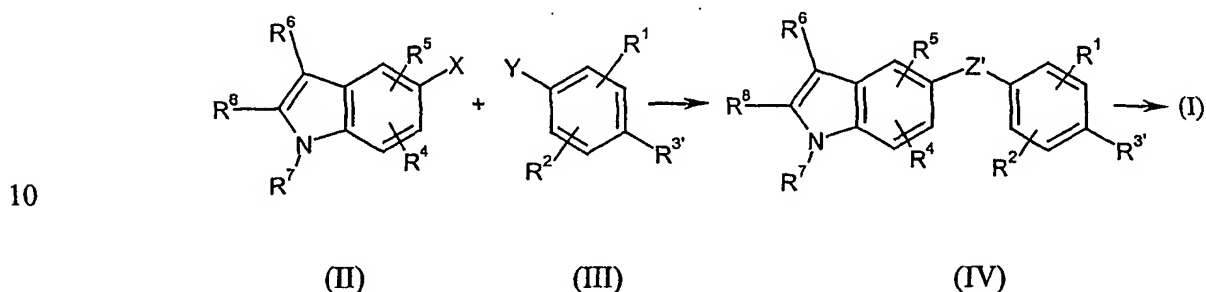
R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl

steht, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert.
- 5 12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, sowie mindestens einen in der Pharmakologie gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
- 10 13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert mit Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 15 14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert bei der Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten.
- 20 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose und Hypercholesterolämie.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.
17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 14 bis 16 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

18. Verfahren zur Vorbeugung und Bekämpfung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Patienten mit einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert, behandelt.

5 19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Indol-Derivate der allgemeinen Formel (II) mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formel (III)



15 wobei die Substituenten R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und

$R^{3'}$ die für R^3 angegebene Bedeutung hat oder für NO_2 , NH_2 , NH-PG , OH , O-PG , SH , S-PG , oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy-carbonyl-Gruppe steht,

20

wobei PG für eine Schutzgruppe (Protective Group) steht,

X und Y jeweils Gruppen entgegengesetzter Reaktivität darstellen, wobei z.B.

25

X ein elektrophiler Rest sein kann, der mit einem nucleophilen Y-Substituenten reagiert und vice versa,

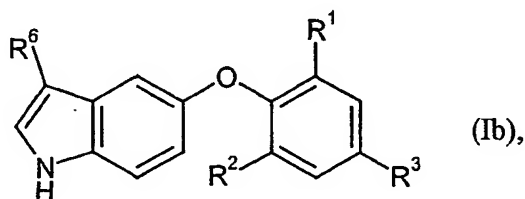
Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für



gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

5

20. Verbindungen der Formel (Ib)



in welcher

10

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

R^3 für eine Gruppe der Formel $-NH-C(O)-CH_2-C(O)-R^{10}$ steht, worin

15

R^{10} für Hydroxy steht oder der Rest $-C(O)-R^{10}$ die oben angegebenen Bedeutungen von R^{10} für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure $-C(O)-OH$ oder deren Salze abgebaut werden kann,

20

und

R^6 für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl

steht.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P5/14 C07D403/12 C07D417/12
C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y | WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8 September 2000 (2000-09-08) cited in the application page 47; claims 1,24; example 10 page 67, line 18 - line 21 --- | 1-20 |
| Y | EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application column 2, line 9 - line 14; claim 1 --- | 1-20 |
| Y | WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) claims 1,9 --- | 1-20 |
| | -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2002

Date of mailing of the international search report

25/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA) 23 December 1998 (1998-12-23) claims 1,9 --- | 1-20 |
| Y | WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1,25,26 --- | 1-20 |
| Y | YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 38, 1995, pages 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 the whole document --- | 1-20 |
| X | WO 00 59880 A (ABBOTT LAB) 12 October 2000 (2000-10-12) page 4, line 4 - line 12; claims 1,11; examples 85,241,256 --- | 1-9, 11-13 |
| P,X | WO 01 70687 A (FAESTE CHRISTIANE ;PERNERSTORFER JOSEF (DE); VOEHRINGER VERENA (DE) 27 September 2001 (2001-09-27) Beispiele; claims 1,2,14 --- | 1-20 |
| P,X | WO 01 72692 A (ESTEP KIMBERLY GAIL ;PFIZER PROD INC (US); ASPNES GARY ERIK (US);) 4 October 2001 (2001-10-04) page 1, line 4 - line 12; claims 1,2 page 72 ----- | 1-9, 11-20 |

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box no. 1.2

Claim No. 20 (in part)

Present claim no. 20 is not clear and does not fulfil the requirements of PCT Article 6 in so far as the object for which protection is sought is not clearly defined. The functional expression "Prodrugs" (cf also pg 11, lines 18-23) does not enable a person skilled in the art to determine which technical features are necessary in order to carry out the named function. A meaningful search of the entire scope of protection sought is therefore rendered impossible. Parts of the patent claims which are directed at "Prodrugs" were not searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14752

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0051971 | A | 08-09-2000 | AU 2457500 A | 21-09-2000 |
| | | | BR 0008701 A | 26-12-2001 |
| | | | EP 1157001 A1 | 28-11-2001 |
| | | | WO 0051971 A1 | 08-09-2000 |
| | | | NO 20014217 A | 11-10-2001 |
| | | | US 6326398 B1 | 04-12-2001 |
| EP 0188351 | A | 23-07-1986 | AT 61581 T | 15-03-1991 |
| | | | AU 577917 B2 | 06-10-1988 |
| | | | AU 5221986 A | 24-07-1986 |
| | | | CA 1319148 A1 | 15-06-1993 |
| | | | CN 86100894 A ,B | 03-09-1986 |
| | | | DE 3678000 D1 | 18-04-1991 |
| | | | DK 18586 A ,B, | 19-07-1986 |
| | | | EP 0188351 A2 | 23-07-1986 |
| | | | ES 551005 D0 | 01-11-1987 |
| | | | ES 8800157 A1 | 01-01-1988 |
| | | | FI 860229 A | 19-07-1986 |
| | | | GR 860122 A1 | 19-05-1986 |
| | | | HU 40401 A2 | 28-12-1986 |
| | | | IE 58867 B | 17-11-1993 |
| | | | IL 77605 A | 09-02-1990 |
| | | | JP 7103070 B | 08-11-1995 |
| | | | JP 61167643 A | 29-07-1986 |
| | | | KR 9311302 B1 | 29-11-1993 |
| | | | NO 860159 A | 21-07-1986 |
| | | | NZ 214843 A | 24-02-1989 |
| | | | PH 22691 A | 14-11-1988 |
| | | | PT 81844 A ,B | 01-02-1986 |
| | | | US 4826876 A | 02-05-1989 |
| | | | US 4910305 A | 20-03-1990 |
| | | | US 5061798 A | 29-10-1991 |
| | | | US 4766121 A | 23-08-1988 |
| | | | ZA 8600319 A | 27-08-1986 |
| | | | ZW 886 A1 | 13-05-1987 |
| WO 0058279 | A | 05-10-2000 | AU 4290800 A | 16-10-2000 |
| | | | BR 0009431 A | 08-01-2002 |
| | | | CZ 20013449 A3 | 12-12-2001 |
| | | | WO 0058279 A1 | 05-10-2000 |
| | | | EP 1165502 A1 | 02-01-2002 |
| | | | NO 20014702 A | 27-09-2001 |
| WO 9857919 | A | 23-12-1998 | US 5883294 A | 16-03-1999 |
| | | | AU 7823498 A | 04-01-1999 |
| | | | EP 0991618 A1 | 12-04-2000 |
| | | | WO 9857919 A1 | 23-12-1998 |
| WO 0039077 | A | 06-07-2000 | AU 1885500 A | 31-07-2000 |
| | | | BR 9916851 A | 16-10-2001 |
| | | | CN 1337953 T | 27-02-2002 |
| | | | CZ 20012204 A3 | 14-11-2001 |
| | | | EP 1144370 A2 | 17-10-2001 |
| | | | WO 0039077 A2 | 06-07-2000 |
| | | | NO 20012931 A | 21-08-2001 |
| WO 0059880 | A | 12-10-2000 | AU 4194400 A | 23-10-2000 |
| | | | EP 1165505 A1 | 02-01-2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/14752

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 0059880 | A | NO 20014767 A WO 0059880 A1 | 30-11-2001 12-10-2000 |
| WO 0170687 | A | 27-09-2001 AU 6211301 A WO 0170687 A1 | 03-10-2001 27-09-2001 |
| WO 0172692 | A | 04-10-2001 AU 3766501 A WO 0172692 A1 US 2001051657 A1 | 08-10-2001 04-10-2001 13-12-2001 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/08 A61K31/404 A61P5/14 C07D403/12 C07D417/12
C07D405/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 00 51971 A (DOW ROBERT LEE ;PFIZER PROD INC (US); CHIANG YUAN CHING PHOEBE (US) 8. September 2000 (2000-09-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 47; Ansprüche 1,24; Beispiel 10 Seite 67, Zeile 18 - Zeile 21 --- | 1-20 |
| Y | EP 0 188 351 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 14; Anspruch 1 --- | 1-20 |
| Y | WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) Ansprüche 1,9 --- -/-- | 1-20 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 98 57919 A (UNIV CALIFORNIA) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) Ansprüche 1,9 --- | 1-20 |
| Y | WO 00 39077 A (GARG NEERAJ ;LI YI LIN (SE); KAROBIO AB (SE); KOEHLER KONRAD (SE);) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Ansprüche 1,25,26 --- | 1-20 |
| Y | YOKOYAMA N: "Synthesis and structure-activity relationships of oxamic acid and acetic acid derivatives related to L-thyronine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 38, 1995, Seiten 695-707, XP002080908 ISSN: 0022-2623 das ganze Dokument --- | 1-20 |
| X | WO 00 59880 A (ABBOTT LAB) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Seite 4, Zeile 4 - Zeile 12; Ansprüche 1,11; Beispiele 85,241,256 --- | 1-9, 11-13 |
| P,X | WO 01 70687 A (FAESTE CHRISTIANE ;PERNERSTORFER JOSEF (DE); VOEHRINGER VERENA (DE) 27. September 2001 (2001-09-27) Beispiele; Ansprüche 1,2,14 --- | 1-20 |
| P,X | WO 01 72692 A (ESTEP KIMBERLY GAIL ;PFIZER PROD INC (US); ASPNES GARY ERIK (US);) 4. Oktober 2001 (2001-10-04) Seite 1, Zeile 4 - Zeile 12; Ansprüche 1,2 Seite 72 ---- | 1-9, 11-20 |

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 20 (teilweise)

Der vorliegende Anspruch 20 ist nicht klar und erfüllt die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. Der funktionelle Ausdruck "Prodrugs" (siehe auch Seite 11, Zeilen 18-23) ermöglicht es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannte Funktion durchzuführen. Eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich ist daher unmöglich. Die Teile der Patentansprüche, die auf "Prodrugs" gerichtet sind, wurden nicht recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|---|--|
| WO 0051971 A | 08-09-2000 | AU 2457500 A BR 0008701 A EP 1157001 A1 WO 0051971 A1 NO 20014217 A US 6326398 B1 | 21-09-2000 26-12-2001 28-11-2001 08-09-2000 11-10-2001 04-12-2001 |
| EP 0188351 A | 23-07-1986 | AT 61581 T AU 577917 B2 AU 5221986 A CA 1319148 A1 CN 86100894 A ,B DE 3678000 D1 DK 18586 A ,B EP 0188351 A2 ES 551005 D0 ES 8800157 A1 FI 860229 A GR 860122 A1 HU 40401 A2 IE 58867 B IL 77605 A JP 7103070 B JP 61167643 A KR 9311302 B1 NO 860159 A NZ 214843 A PH 22691 A PT 81844 A ,B US 4826876 A US 4910305 A US 5061798 A US 4766121 A ZA 8600319 A ZW 886 A1 | 15-03-1991 06-10-1988 24-07-1986 15-06-1993 03-09-1986 18-04-1991 19-07-1986 23-07-1986 01-11-1987 01-01-1988 19-07-1986 19-05-1986 28-12-1986 17-11-1993 09-02-1990 08-11-1995 29-07-1986 29-11-1993 21-07-1986 24-02-1989 14-11-1988 01-02-1986 02-05-1989 20-03-1990 29-10-1991 23-08-1988 27-08-1986 13-05-1987 |
| WO 0058279 A | 05-10-2000 | AU 4290800 A BR 0009431 A CZ 20013449 A3 WO 0058279 A1 EP 1165502 A1 NO 20014702 A | 16-10-2000 08-01-2002 12-12-2001 05-10-2000 02-01-2002 27-09-2001 |
| WO 9857919 A | 23-12-1998 | US 5883294 A AU 7823498 A EP 0991618 A1 WO 9857919 A1 | 16-03-1999 04-01-1999 12-04-2000 23-12-1998 |
| WO 0039077 A | 06-07-2000 | AU 1885500 A BR 9916851 A CN 1337953 T CZ 20012204 A3 EP 1144370 A2 WO 0039077 A2 NO 20012931 A | 31-07-2000 16-10-2001 27-02-2002 14-11-2001 17-10-2001 06-07-2000 21-08-2001 |
| WO 0059880 A | 12-10-2000 | AU 4194400 A EP 1165505 A1 | 23-10-2000 02-01-2002 |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|---|--|
| WO 0059880 A | | NO 20014767 A WO 0059880 A1 | 30-11-2001 12-10-2000 |
| WO 0170687 A | 27-09-2001 | AU 6211301 A WO 0170687 A1 | 03-10-2001 27-09-2001 |
| WO 0172692 A | 04-10-2001 | AU 3766501 A WO 0172692 A1 US 2001051657 A1 | 08-10-2001 04-10-2001 13-12-2001 |